FACULTÉ DE PHARMACIE UNIVERSITE DE STRASBOURG

ANNÉE SCOLAIRE 1939-1940 N° 247

Recherches sur l'Action Tératogène de Substances à Noyau Phénanthrène

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 23 Mai 1940
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
pour obtenir le grade de Docteur de l'Université
(Mention Pharmacie)

par

Aziz Ch. AWAD

Pharmacien

Examinateurs de la Thèse ; M. C. LAPP, Professeur, Doyen délégué, Président
M. P. ANCEL, Professeur
Mme S. LALLEMAND, Agrégée } Juges

IMPRIMERIE
GÉNÉRALE
Jean de Bussac
2, Cours Sablon, 2
Clermont- Ferrand

1940

FACULTÉ DE PHARMACIE UNIVERSITE DE STRASBOURG

ANNÉE SCOLAIRE 1939-1940 N° 247

Recherches sur l'Action Tératogène de Substances à Noyau Phénanthrène

---

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 23 Mai 1940
à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
pour obtenir le grade de Docteur de l'Université
(Mention Pharmacie)

par

Aziz Ch. AWAD
Pharmacien

Examinateurs de la Thèse ; M. C. LAPP, Professeur, Doyen délégué, Président
M. P. ANCEL, Professeur
Mme S. LALLEMAND, Agrégée
} Juges

IMPRIMERIE
GÉNÉRALE
Jean de Bussac
2, Cours Sablon, 2
Clermont- Ferrand

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. A. SARTORY, *Doyen*, C. ❋, I. ⓘ, C. ⊛
VOLMAR, *Assesseur*, I. ⓘ.
MARANDON, *Secrétaire*, ❋, ⚜, ⚜, ⓘ.

DOYEN HONORAIRE

M. JADIN, O. ❋, I. ⓘ, ⊛.

PROFESSEURS

MM.	A. SARTORY, C. ❋, I. ⓘ, C. ⊛	Bactériologie.
	LAVIALLE, ❋, I. ⓘ, ⊛	Botanique
	VOLMAR, I. ⓘ	Chimie organique.
	GUILLAUME, ❋, ⚜, I. ⓘ, ⊛	Pharmacie galénique.
	LAPP, I. ⓘ	Chimie analytique.
	CORDIER, ⓘ	Pharmacie chimique.
	R. SARTORY, ⓘ, ⊛	Matière médicale.

MAITRE DE CONFÉRENCE

M.	DUQUENOIS	Toxicologie.

PROFESSEUR HONORAIRE

M. JADIN, O. ❋, I. ⓘ, ⊛.

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.	A. SARTORY	Hygiène.
	LAVIALLE	Hydrologie.
	VOLMAR	Chimie minérale.
	GUILLAUME	Zoologie
	LAPP	Physique
	EISEMANN	Législation et Déontologie.
	CORDIER	Chimie biologique.
	R. SARTORY	Cryptogamie.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	COLLARD, ⚜, I. ⓘ	Chimie pharmaceutique.
	Me LALLEMAND, ⓘ	Chimie et Physique.
	MEYER, ⓘ	Bactériologie et Parasitologie
	JÆGER	Histoire naturelle.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR Ch. LAPP

DOYEN DÉLÉGUÉ DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG
PROFESSEUR DE CHIMIE ANALYTIQUE ET DE TOXICOLOGIE
DIRECTEUR DU LABORATOIRE DE PHYSICO-CHIMIE
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Hommage de respectueuse
et profonde gratitude

A mon Maître :

MADAME LALLEMAND

CHEF DE TRAVAUX
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG
CHARGÉ DE COURS DE CRYPTOGAMIE

Mes sentiments de profonde gratitude pour l'aide précieuse qu'elle m'a si aimablement apportée dans le choix et les directives de ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. ANCEL

DIRECTEUR DE L'INSTITUT D'EMBRYOLOGIE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG
MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Faible hommage de ma respectueuse reconnaissance.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Dont la vie toute de travail et de dévouement a toujours été pour moi le meilleur des exemples et des stimulants.

A MA SŒUR

A MES FRÈRES :

GEORGE AWAD

SECRÉTAIRE DE LA FACULTÉ D'AGRICULTURE D'ÉGYPTE

KAMEL AWAD

PHARMACIEN

Auxquels vont toute ma très affectueuse reconnaissance pour les sacrifices faits pour moi.

Je leur dédie ce travail.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

En gage de ma reconnaissance et de mes souvenirs sincères.

INTRODUCTION

L'action de la colchicine sur les cellules des animaux et des plantes a fait l'objet de très nombreux travaux. Dustin et ses élèves ont tout d'abord montré que cet alcaloïde arrête au stade de métaphase les cellules en voie de division. Suivant les doses utilisées et les cellules intoxiquées, certaines d'entre elles peuvent, après un certain temps, poursuivre leur évolution normale tandis que les autres présentent dans leurs noyaux des phénomènes picnotiques et meurent. Cet effet caryoclasique serait précédé d'une violente excitation mitotique de toutes les cellules à potentialités divisionnelles élevées.

Des études faites par de très nombreux auteurs tels que Dustin, Havas, Lits, Mangenot, Gavaudan ont précisé l'action de la colchicine sur certaines cellules en montrant qu'elle modifie l'appareil achromatique des cellules en division, qu'elle provoque une contraction des chromosomes accompagnée de figures caractéristiques de disposition des paires et qu'elle détermine la formation de cloisons anormales. Les cellules colchicinisées peuvent, dans certaines conditions, reconstituer, après un arrêt en métaphase, une figure polycentrique et former un noyau polyploïdique sans plasmodiérèse.

Des mutations tétraploïdes ont été obtenues à l'aide de la colchicine (Blakesle, Avery, Simonet et Dansereau). Divers auteurs ont même montré que la lignée germinale peut être touchée et qu'elle peut transmettre toutes les caractéristiques nouvelles des mutations obtenues ; celles-ci peuvent donc être héréditaires (Simonet).

Mme Lallemand a étudié l'action de la colchicine sur l'embryon de Poulet et elle a obtenu une monstruosité (la strophosomie) qui n'existe jamais à l'état spontané chez le Poulet et qu'on n'y avait non plus jamais signalée à la suite d'interventions

expérimentales. Cette monstruosité n'était connue que chez les Bovidés où on la rencontre à l'état spontané.

La question s'est alors posée de savoir si l'action de la colchicine était spécifique pour la production de la strophosomie. Gilbert Ancel a, sous la direction de Mme Lallemand, étudié l'action tératogène de la trypaflavine, de l'arséniate de sodium et du chloral. Ces trois corps très différents les uns des autres au point de vue de leur constitution chimique, avaient été choisis parce qu'ils sont tous trois des corps caryoclasiques comme la colchicine. Les expériences de Gilbert Ancel, faites en employant la technique de Mme Lallemand, n'ont amené la production d'aucun strophosome quelle que soit la dose utilisée. L'action tératogène strophosomique de la colchicine n'est donc pas due à son pouvoir caryoclasique et cette action apparaît comme étant probablement liée à la constitution chimique de cet alcaloïde.

Dès lors, Mme Lallemand m'a proposé de rechercher si la présence du noyau phénanthrène dans la formule de la colchicine pouvait être la cause de son action tératogène strophosomique. J'ai ainsi étudié l'action de trois substances qui renferment ce noyau dans leur constitution, ces trois substances sont : l'ouabaïne, la thébaïne et la boldine ; j'ai, en outre, étudié l'action du phénanthrène lui-même.

La colchicine avait aussi fait apparaître dans les expériences de Mme Lallemand et dans celles de M. le Professeur Ancel et de Mme Lallemand, une autre monstruosité : la célosomie.

De même, les substances étudiées par Gilbert Ancel ont amené la production de monstres célosomiens. Celles dont l'étude fait l'objet de ce travail ont aussi donné naissance à des célosomiens. J'ai été ainsi amené à envisager leurs actions tératogènes strophosomique et célosomique sur l'embryon de Poulet.

Pour l'exposé des résultats, j'ai suivi le plan suivant : dans une première partie consacrée à l'historique, j'ai rappelé les caractéristiques des monstres strophosomes et célosomiens et résumé les recherches des auteurs qui ont produit expérimentalement ces monstruosités chez l'embryon de Poulet.

Mes recherches personnelles constituent la seconde partie du travail. Après avoir fait connaître les raisons qui m'ont amené à choisir les substances à expérimenter, j'ai consacré

un chapitre spécial à l'exposé des résultats obtenus avec chacune de ces substances et un autre à la discussion de ces résultats et à leur comparaison avec ceux des auteurs qui m'ont précédé. Des conclusions générales mettent enfin en évidence les principaux faits observés.

Avant d'aborder l'exposé de ce travail, je me permets de remercier mon cher maître, Madame Lallemand, qui a dirigé ce travail avec une rare compétence, pour les marques de confiance, d'estime et d'amitié qu'elle m'a témoignées.

Pour tout ce qu'elle a fait pour moi, je lui dis de grand cœur merci, et je la prie de croire à ma profonde gratitude et à mon dévouement le plus complet.

Je tiens aussi à exprimer les sentiments de ma profonde reconnaissance à Monsieur le Professeur Ch. Lapp, Doyen délégué de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, qui a daigné accepter la présidence de ma thèse, et auquel je dois d'avoir pu achever mes études en France. Je le remercie également pour l'attention, la bonté et la sollicitude toute paternelle, dirais-je, qu'il a manifestées à l'égard de tous les Egyptiens.

J'adresse à Monsieur le Professeur P. Ancel, qui a bien voulu faire partie du jury de ma thèse, le témoignage de mes sentiments respectueux et reconnaissants, pour l'accueil qu'il m'a toujours réservé dans son laboratoire, et pour l'aide éclairée de son expérience qu'il a toujours mise à ma disposition en me facilitant la recherche d'une documentation précieuse.

Je remercie aussi très sincèrement tous mes Professeurs de la Faculté de Strasbourg pour l'enseignement précieux et les conseils éclairés qu'ils m'ont prodigués durant mes études.

Enfin, toute ma sympathie va à mes amis et camarades français, Strasbourgeois et Clermontois, pour les témoignages d'amitié qu'ils m'ont toujours offerts.

PREMIERE PARTIE

HISTORIQUE

Les monstruosités dont il sera question dans ce travail sont la strophosomie et la célosomie. J'en rappellerai tout d'abord les caractéristiques.

A) La strophosomie et la célosomie

Les monstres strophosomes de Bovidés ou de Poulet présentent une courbure de la partie postérieure du corps telle que le bassin est rejeté sur le dos et les membres appliqués sur la nuque. Les parois ventrales du corps fortement éversées sont, au cours du développement, recourbées vers la ligne médio-dorsale, il s'ensuit que leur face normalement intérieure et tapissée par le péritoine est devenue extérieure. Ces parois du corps forment avec l'amnios qui les prolonge un sac renfermant l'embryon à l'exclusion de tous les organes qui sont herniés. L'éversion des parois du corps a, en effet, pour résultat la réalisation d'une éventration portant sur le thorax, l'abdomen et le bassin dont tous les organes sont ainsi mis à nu. Le corps des strophosomes a, en somme, la forme d'un S dont la partie inférieure est recourbée en arrière sur la partie moyenne d'où le nom de strophosomes (corps retourné), qui leur a été donné.

La célosomie est une monstruosité qui a été signalée à l'état spontané chez l'Homme, les Mammifères et les Oiseaux, sa caractéristique est une éventration plus ou moins étendue qui conditionne la hernie d'organes plus ou moins nombreux. Dans certains cas, des organes abdominaux sont seuls herniés (célosomie moyenne) ; dans d'autres, ce sont des organes thoraciques, le cœur en particulier (célosomie supérieure), dans d'autres, les organes du bassin (célosomie inférieure).

Les monstres célosomiens présentent donc une éventration comme les strophosomes, mais la courbure de la partie postérieure du corps qui rejette le bassin sur le dos et les membres sur la nuque n'existe jamais chez eux, même quand la célosomie s'accompagne de courbures anormales du corps. Aucune confusion n'est donc possible entre les deux variétés de monstres ainsi que le démontre un coup d'œil jeté sur les figures 1, 2, 3, 4 d'une part et 12, 13 et 14, d'autre part.

B) Réalisation expérimentale de la strophosomie et de la célosomie

La strophosomie et la célosomie ont été réalisées expérimentalement chez l'embryon de Poulet.

1° *Strophosomie.*

La strophosomie n'a été obtenue que par Mme Lallemand seule ou en collaboration avec M. le Professeur Ancel ; la technique utilisée a été la suivante : « La colchicine a été dissoute dans une solution de chlorure de sodium à 8 p. 1000. Une fenêtre étant pratiquée dans l'œuf, une goutte de la solution de colchicine est déposée sur l'embryon à l'aide d'une pipette débitant 20 gouttes au centimètre cube.

La fenêtre est faite immédiatement avant l'injection. L'œuf étant placé sur un support, on pratique dans la coquille, sur une face latérale, un petit orifice suffisant pour permettre l'introduction de la pointe d'une pipette effilée à l'aide de laquelle on retire deux centimètres cubes d'albumine environ. On fait ensuite exécuter à l'œuf un mouvement de rotation jusqu'à ce que la petite perforation soit située sur la face supérieure. On agrandit l'orifice de façon à lui donner un diamètre

de 1,5 centimètre environ. On constate que l'embryon a un développement normal et qu'il ne présente aucune malformation ; dans ce cas, on dépose sur lui la goutte de solution de colchicine ; dans le cas contraire, on l'élimine. Dès que la colchicine est déposée, on ferme l'orifice à l'aide d'une lamelle de verre lutée à la paraffine et on le remet à la couveuse.

« L'injection de colchicine à des œufs non incubés ou à des œufs incubés avant la quarantième heure de l'incubation ne produit aucun strophosome et ces mêmes injections n'en produisent pas non plus si elles sont faites à des œufs incubés depuis plus de 68 heures. La réaction strophosomique provoquée par la colchicine sur l'embryon de Poulet paraît donc ne pouvoir être obtenue que sur des embryons âgés de 40 à 68 heures. Le stade de 48 heures qui a été particulièrement utilisé paraît être le plus favorable ». La dose qui a donné le plus grand nombre de strophosomes était de cinq dix millièmes de milligramme. Elle détermine la mort avant le cinquième jour de l'incubation, d'une moitié environ des œufs mis en expérience et 25% de strophosomes parmi les survivants.

Les strophosomes ainsi obtenus ont les mêmes caractéristiques que les strophosomes qu'on rencontre à l'état spontané chez les Bovidés. Le diagnostic de la strophosomie ne pouvant, d'une part, prêter à aucune erreur étant donné la modification considérable de la forme qui la caractérise et d'autre part, la strophosomie n'existant pas à l'état spontané chez le Poulet, il est évident que la colchicine est capable de déterminer l'apparition de monstres strophosomes, quand elle est déposée sur l'embryon de Poulet, entre la quarantième et la soixante-huitième heure de l'incubation.

2° *Célosomie.*

La célosomie est une monstruosité qui existe à l'état spontané chez le Poulet. Des expériences précises en vue d'établir sa fréquence n'ont pas été entreprises, mais avec la même technique d'ouverture des œufs, E. Wolff n'a observé que dix célosomiens, soit moins de 3% sur 379 œufs ouverts et injectés entre la quarante-huitième et la soixante-dixième heure de l'incubation.

La technique d'ouverture des œufs utilisée par E. Wolff, P. Ancel et Mme Lallemand peut cependant donner naissance

à des monstres célosomiens comme le montrent les résultats suivants de E. Wolff. Cent vingt-sept œufs ouverts entre 10 et 16 heures, ont donné trente-huit monstres dont 10 célosomiens. Comme sur ces cent-vingt-sept œufs, dix-sept ne s'étaient pas développés, la proportion des célosomiens était de 10 sur 107, soit 9,3%. Trente-sept œufs ouverts entre 30 et 36 heures ont donné 5 monstres dont un célosomien, soit 2,7%. Trente-huit œufs ouverts entre 40 et 48 heures n'ont donné naissance à aucun monstre.

L'action tératogène de l'ouverture de l'œuf diminue donc de puissance avec l'augmentation du temps d'incubation.

P. Ancel et Mme Lallemand ont injecté une goutte de chlorure de sodium à 8 p. 1000 à 67 œufs ouverts entre la quarante-cinquième et la soixantième heure de l'incubation. Aucun monstre n'a été obtenu.

Pour éviter toute cause d'erreur et être assuré que les célosomiens obtenus sont bien dus à l'action de la solution déposée sur l'embryon, il est nécessaire, d'après P. Ancel et Mme Lallemand, de prendre certaines précautions. Lorsqu'on ouvre des œufs, mis en incubation depuis 48 heures, on constate que certains d'entre eux sont nettement en retard dans leur développement. Si l'on suit l'évolution de ces embryons, sans avoir déposé sur eux aucun liquide, on voit que certains d'entre eux donnent naissance à des monstres et, en particulier, à des monstres célosomiens. Plus rarement, on trouve certains embryons ayant un développement normal mais présentant une anomalie de la forme et plus spécialement une lordose sous-cardiaque. Certains de ces œufs peuvent aussi donner naissance à des monstres célosomiens.

Il est donc nécessaire de n'expérimenter que sur des embryons ne présentant aucune anomalie de la forme et aucun retard de développement. Dans ces conditions, aucun embryon ne devient célosomien si, après avoir ouvert l'œuf à la quarante-huitième heure de l'incubation, on ne dépose sur l'embryon aucun liquide ou un liquide dépourvu de toxicité. Parmi les expériences faites par Gilbert Ancel dans ces conditions, dix-huit œufs injectés avec des doses faibles d'arséniate de sodium n'ont donné aucun monstre, il en a été de même pour douze œufs injectés avec une faible dose de chloral.

Différents auteurs ont par des moyens divers réalisé expérimentalement la célosomie.

Dareste a signalé qu'il avait obtenu de nombreux monstres célosomiens en faisant incuber les œufs à des températures basses (inférieures à 38°), mais il n'a donné aucune statistique des monstres obtenus.

E. Wolff a réalisé des monstres célosomiens en lésant par les rayons X une partie des plaques latérales d'une région déterminée de l'embryon.

P. Ancel et Mme Lallemand ont déterminé l'apparition de monstres célosomiens à l'aide de la colchicine. « La célosomie chez le Poulet, disent ces auteurs, peut à la rigueur, être diagnostiquée dès le début du quatrième jour d'incubation, mais elle n'est d'un diagnostic sûr qu'au début du 6e jour, aussi pour établir la fréquence d'apparition de la célosomie dans nos expériences, nous n'avons pas tenu compte des embryons morts avant le début du sixième jour de l'incubation, ainsi que des embryons strophosomes. Dans ces conditions, en groupant toutes ces expériences faites à des stades et avec des doses variées, dans les limites signalées plus haut, il nous est resté 97 embryons. Sur ces 97 embryons, 44 étaient célosomiens, soit une proportion de 45 p. 100.

Cette proportion, très élevée, nous paraît démontrer que, dans nos expériences, la célosomie est bien due à la colchicine. Ce résultat est facilement compréhensible, les strophosomes produits sans conteste possible par cet alcaloïde, n'étant en somme que des célosomiens compliqués d'une incurvation sur le dos de la partie caudale. Les célosomiens que nous avons obtenus dans nos expériences présentent entre eux des différences qui permettent par comparaison avec la célosomie des strophosomes, de reconnaître trois grandes variétés de célosomiens chez le Poulet : 1° la célosomie totale, où tous les organes du thorax, de l'abdomen et du bassin sont herniés, nous n'avons rencontré cette célosomie totale que chez les strophosomes ; ils la présentent tous ; 2° la célosomie supérieure, caractérisée par une hernie des organes du thorax ; 3° la célosomie moyenne, caractérisée par la hernie de divers organes de l'abdomen.

Parmi les célosomiens colchiciniques, certains présentent une célosomie moyenne et supérieure, les autres montrent seulement une célosomie moyenne, cette dernière présente elle-même divers degrés, au maximum on trouve herniés, outre la grande anse intestinale (fait normal jusque vers la fin de l'incubation :

hernie physiologique) l'anse duodénale, le gésier, le foie et au minimum le gésier accompagnant la grande anse intestinale.

Gilbert Ancel a, lui aussi, obtenu des monstres célosomiens à l'aide de la trypaflavine, de l'arséniate de sodium et de l'hydrate de chloral ; les proportions de célosomiens, établies par rapport au nombre d'œufs mis en expérience, ont varié avec les doses. Le plus grand pourcentage de célosomiens a été de 44% avec la trypaflavine, de 29% avec l'arséniate de sodium et de 38% avec l'hydrate de chloral.

DEUXIEME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE ET CONDITIONS EXPERIMENTALES

Le matériel d'études que j'ai utilisé était formé d'œufs de Poule de race Sussex ayant tous la même origine.

A) Technique

L'expérimentation a essentiellement consisté dans le dépôt d'une ou plusieurs gouttes de solutions de divers corps sur l'embryon arrivé à la quarante-huitième heure de l'incubation. La technique d'injection est celle qu'a employée Mme Lallemand dans son étude de l'action de la colchicine sur l'embryon de Poulet ; elle a été décrite plus haut. La pipette dont je me suis servi pour déposer les solutions sur l'embryon, débitait vingt gouttes au centimètre cube pour les solutions aqueuses. L'étude du phénanthrène m'a obligé à utiliser des solutions huileuses ; pour celles-ci, la pipette débitait quarante gouttes au centimètre cube. J'ai pris soin dans tous les cas de déposer

les gouttes sur l'embryon et non sur l'aire vasculaire ou même en dehors comme cela pourrait se produire si on n'avait pas soin de vérifier avant de déposer la goutte que l'embryon est bien arrivé au point culminant du jaune. Les solutions aqueuses ont été faites dans l'eau distillée ; les solutions huileuses dans de l'huile d'olives neutralisée suivant le procédé de la pharmacopée française. Les couveuses électriques, dans lesquelles a été faite l'incubation, étaient réglées entre 38 et 39 degrés.

B) **Conditions expérimentales.**

Pour être assuré que les monstres apparus à la suite de mes interventions étaient bien dus aux substances déposées sur l'embryon, j'ai pris les précautions dont il a été question dans la première partie de ce travail.

Les œufs que j'ai ouverts à la quarante-huitième heure de l'incubation étaient arrivés à des stades de développement divers et pouvaient être rangés en six catégories : dans la première, les œufs non fécondés reconnaissables à leur petite cicatricule ; dans la seconde, les œufs possédant un petit blastoderme avec un très petit embryon ou un blastoderme plus développé mais avec un embryon très anormal ou sans embryon. Ces deux variétés d'œufs étaient mises au rebut. Dans la troisième catégorie se rangent les embryons en retard dans leur développement et possédant un embryon sensiblement rectiligne. Ces embryons étaient arrivés au stade de 25 à 35 heures d'après Mathias Duval ; les plus âgés étaient déjà légèrement couchés sur le côté gauche et leur cœur était animé de battements réguliers. La quatrième catégorie était formée par des embryons encore plus avancés dans leur développement qui correspondait à celui que Mathias Duval figure pour des embryons de 35 à 45 heures de développement. Les embryons des troisième et quatrième catégories avaient un aspect normal ou anormal suivant les cas. La plupart des grandes monstruosités sont déjà ébauchées dans les embryons arrivés à ces stades de développement, l'omphalocéphalie, l'anencéphalie, la cyclopie, par exemple, peuvent être diagnostiquées, mais la célosomie et la strophosomie qui nous intéressent particulièrement ne peuvent pas l'être. On peut donc reconnaître dans ces deux catégories des embryons anormaux et des embryons à aspect

normal mais sans être assuré que ces derniers ne deviendront pas ultérieurement monstrueux.

La cinquième catégorie renfermait les embryons arrivés au stade de 45 à 48 heures, mais présentant une anomalie de forme. Cette anomalie, comme l'ont signalé P. Ancel et Mme Lallemand, consiste en une lordose sous-cardiaque qu'on peut aussi rencontrer chez des embryons qui n'ont pas atteint le stade de 45 heures. Aucun des embryons des troisième, quatrième et cinquième catégories ne sont utilisés pour l'expérimentation. Celle-ci n'est réalisée que sur les embryons de la sixième et dernière catégorie comprenant les embryons arrivés au stade de 48 heures et ne présentant aucune anomalie de forme. Ces embryons sont, en effet, les seuls qui ne sont pas susceptibles de devenir monstrueux si on ne dépose pas sur eux un liquide doué de propriétés toxiques ou tératogènes. Cette affirmation est basée sur les expériences rapportées plus haut de E. Wolff, de P. Ancel, de Mme Lallemand et de Gilbert Ancel. Elle peut aussi être appuyée par certaines de mes propres expériences. Quinze œufs incubés pour établir une série de témoins, ouverts à la quarante-huitième heure de l'incubation et ne présentant aucun retard de développement ni aucune anomalie, n'ont donné aucun embryon monstrueux. Il en a été de même pour dix œufs normalement développés ouverts à la même heure, et dans lesquels dix gouttes d'huile d'olives neutralisée ont été déposées sur l'embryon, pour neuf œufs sur l'embryon desquels ont été déposées dans les mêmes conditions des doses faibles d'ouabaïne, onze œufs traités de même manière avec des doses faibles de thébaïne et onze avec des doses faibles de boldine. Au total, 56 œufs qui, ajoutés aux 30 œufs de Gilbert Ancel, aux 67 de P. Ancel et Mme Lallemand et aux 38 de E. Wolff, donnent un total de 191 œufs qui ouverts au stade de 48 heures et ne présentant ni retard de développement, ni anomalie de la forme n'ont donné naissance à aucun embryon monstrueux.

Les recherches dont ce travail apporte les résultats ont été accomplies à l'aide d'un matériel comprenant 702 œufs. Parmi ceux-ci, 170 n'ont pas été utilisés parce qu'ils appartenaient à une des cinq premières catégories dont j'ai décrit les caractéristiques. Le Tableau I indique le nombre d'œufs appartenant à chacune d'entre elles et aussi le nombre d'embryons morts avant le début du sixième jour de l'incubation, c'est-à-

dire avant que la célosomie ne puisse être diagnostiquée avec certitude et ceux qui sont morts ou ont été sacrifiés après le début de ce sixième jour. Il fait connaître enfin, le nombre de monstres célosomiens obtenus.

TABLEAU I

Evolution des oeufs éliminés des expériences à cause de leur développement anormal à la 48e heure de l'incubation

CATEGORIES	Nombre d'œufs	Morts avant le début du 6e jour	Morts après le début du 6e jour	Célosomiens
Première. (Non fécondés). . . .	24			
Deuxième. (Petit blastoderme ou blastoderme sans embryon).	31			
Troisième. Embryons de 25 à 35 heures.	91	73	18	4
Quatrième. Embryons de 35 à 45 heures.	21	7	14	4
Cinquième. Embryons de 45 à 48 heures, mais présentant une anomalie de la forme.	3	0	3	2

Le nombre des œufs non injectés (170) est donc de 24,2% par rapport à celui des œufs mis en incubation (702). C'est un chiffre un peu supérieur mais très voisin de celui que rapporte Gilbert Ancel sur des œufs de race Leghorn (184 sur 865, soit 21,2%). Sur 170 œufs non injectés, 14% n'étaient pas fécondés, 18,2% avaient un très petit blastoderme ou un blastoderme sans embryon, 53,4% possédaient des embryons droits, dont 42,9% sont morts avant le début du sixième jour et dont 10,5% sont morts après le sixième jour. 12,3% des embryons avaient

un développement correspondant à celui que présentent des embryons normaux après 35 à 45 heures d'incubation. 41% sont morts avant le début du sixième jour et 8,2% morts après le sixième jour. Enfin, 1,7 seulement étaient représentés par des embryons ayant un développement normal ou voisin de la normale (45 à 48 heures), mais présentant une anomalie de la forme.

On voit que, sur ces 170 œufs, 35 seulement, ont dépassé le début du sixième jour d'incubation ; sur ces 35 œufs, 10 sont devenus célosomiens, soit 28,5%.

Ces résultats montrent que sont justifiées les précautions qui consistent à n'expérimenter que sur des œufs normalement développés et ne présentant aucune anomalie de la forme. Ils montrent aussi qu'un embryon porteur d'une lésion encore invisible mais qui déterminera plus tard l'arrêt de développement localisé caractéristique de la célosomie, manifeste déjà au stade de quarante-huit heures d'incubation, une vitalité diminuée qui se traduit par un ralentissement dans l'évolution générale, ou beaucoup plus rarement, par une anomalie de la forme embryonnaire. Ce fait est confirmé par les résultats obtenus avec les œufs qui, à ce même stade de 48 heures, ne présentent aucun retard de développement et aucune anomalie de la forme et qui dans toutes les expériences que j'ai rapportées plus haut, n'ont donné naissance à aucun célosomien.

Le retard de développement au stade de 48 heures n'entraîne cependant pas toujours la mort précoce ou l'apparition de la célosomie puisque, sur 35 œufs ayant dépassé le début du sixième jour, 10 seulement se sont révélés célosomiens, les autres pouvant évoluer normalement, sans que quelque caractère vienne ultérieurement permettre de les différencier des embryons, trouvés normaux à la quarante-huitième heure de l'incubation.

Constatons que sur les 702 œufs constituant le matériel d'études, 135 sont morts avant le début du sixième jour d'incubation, soit 19,2%. Parmi tous les œufs ayant dépassé le sixième jour de l'incubation, injectés ou non, je n'ai trouvé que trois représentants des grandes monstruosités qui prennent naissance avant la quarante-huitième heure, c'était deux exencéphales et un cyclope anophtalme. La célosomie apparaît donc bien comme la plus fréquente des grandes monstruosités spontanées chez le Poulet ainsi que l'avait déjà remarqué

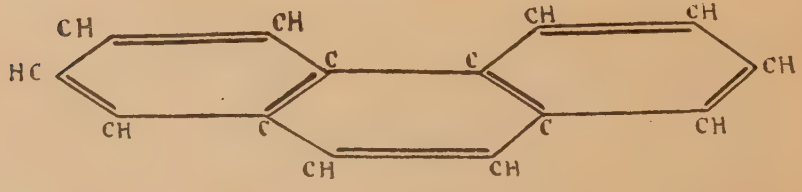
Dareste, mais cette fréquence n'est pas grande. Si nous la calculons, en effet, en admettant que les œufs trouvés normalement développés à la quarante-huitième heure ne seraient pas devenus célosomiens si l'on n'avait pas déposé sur leurs embryons une substance tératogène, comme 10 célosomiens seulement ont été trouvés sur 702 œufs, moins 135 morts, avant le sixième jour, soit 567 ; la proportion est un peu inférieure à 2%.

CHAPITRE II

CHOIX DES SUBSTANCES A EXPÉRIMENTER

Ce travail ayant pour but d'étudier les relations existant entre la constitution de la colchicine et son pouvoir strophosomique, j'ai expérimenté l'action de diverses substances qui présentent dans leur molécule, comme la colchicine, le squelette du phénanthrène.

Au cours de ces dernières années, l'intérêt biologique de ce noyau est apparu considérable. De nombreuses substances à structure phénanthrénique possèdent, en effet, des activités physiologiques très importantes : action analgésique de la morphine et de ses dérivés, action cardiotonique des glucosides digitaliques, action œstrogène de la folliculine, de l'équiline, de l'œstradiol, action sur le système sexuel de la progestérone au cours de la gestation, action sur ce même système dans le sexe mâle de la testostérone, action tératogène des hormones sexuelles réalisant l'intersexualité. Toutes ces substances conduisent par dégradation à un dérivé du phénanthrène. Le phénanthrène $C^{14}H^{10}$ est représenté par la formule développée ci-dessous :

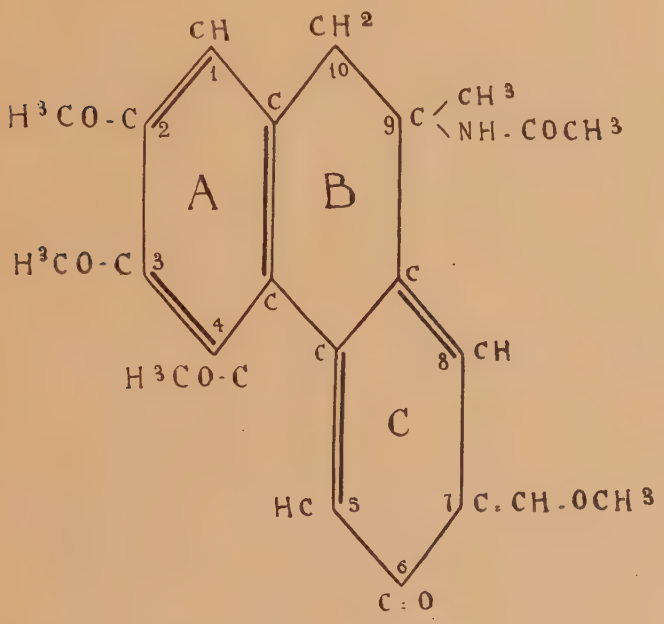


Phénanthrène

$C^{14}H^{10}$

Pur, c'est un produit blanc, cristallisant sous forme de feuillets tricliniques ; son point de fusion est de 99°. Peu soluble dans l'alcool, il est plus soluble dans l'huile d'olive et le tétrachlorure de carbone et plus encore dans le toluène, l'acétone, la benzine, le sulfure de carbone.

La formule qu'on attribue à la colchicine est celle que lui a donnée Windaus en 1924 :



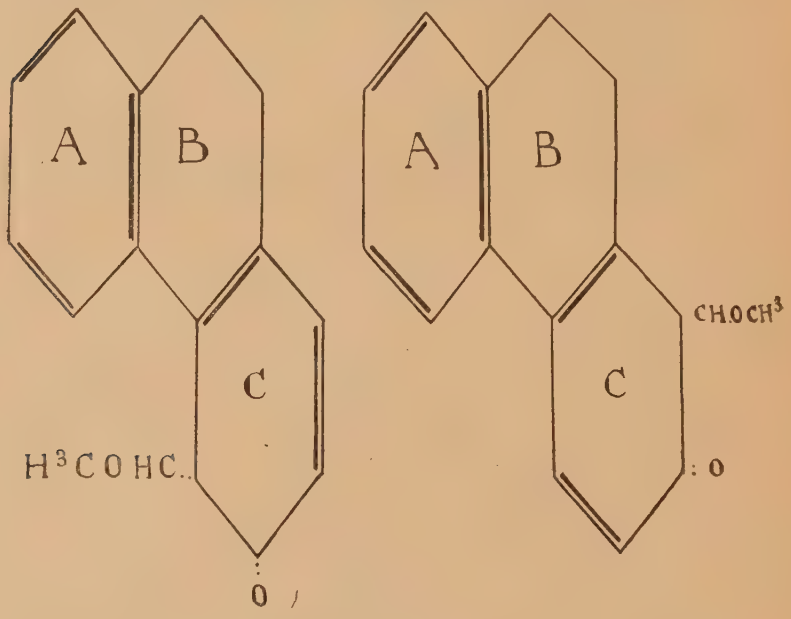
Colchicine

$C^{22}H^{25}O^{6}N$

La colchicine est ainsi un dérivé d'un 9 méthylphénanthrène partiellement hydraté. La nature et la place des substituants dans les noyaux A et B ont été déterminées avec certitude alors que la constitution donnée au noyau C est encore douteuse.

Des élèves de Windaus, Bredenbeck en 1928, puis plus récemment Bursian (1938), ont préparé de nombreux dérivés de la colchicine dans le but de préciser la constitution du noyau C.

D'après les dernières recherches de Bursian, il apparaît que cette constitution pourrait être l'une des deux suivantes :



A l'appui de la constitution du noyau C vient s'ajouter le fait que la colchicine présente dans l'ultra-violet une forte absorption pour les grandes longueurs d'ondes, ce qui est en accord avec le système des doubles liaisons conjuguées.

La colchicine apparaît donc comme une substance dans laquelle le noyau phénanthrène partiellement hydraté supporte cinq groupements méthoxy, une fonction amide et un système de doubles liaisons conjuguées.

J'ai recherché si des substances naturelles à squelette phénanthrénique possèdent la curieuse propriété manifestée par la colchicine de produire des monstres strophosomes. J'ai utilisé :

1° La *thébaïne*, alcaloïde de l'opium, voisin de la morphine que l'on peut considérer comme un dérivé du phénanthrène et du benzofurane.

2° La *boldine*, alcaloïde du boldo, dont le squelette est celui du phénanthrène lié à un noyau isoquinoléine.

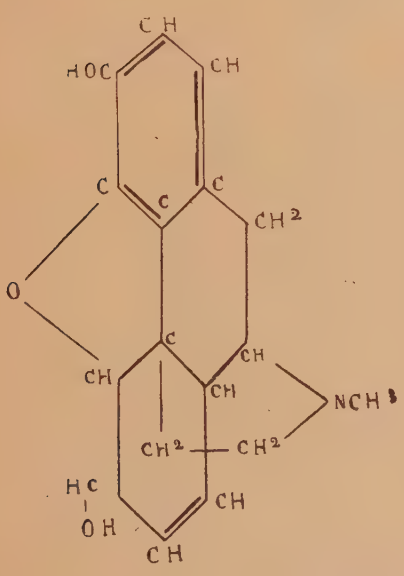
3° L'*ouabaïne* ou G strophantine, glucoside dont la génine dériverait d'un méthylcyclopenténophénanthrène.

4° Le *phénanthrène* lui-même.

J'indiquerai la constitution chimique la plus généralement admise de ces diverses substances, à quel état et sous quelle forme je les ai injectées.

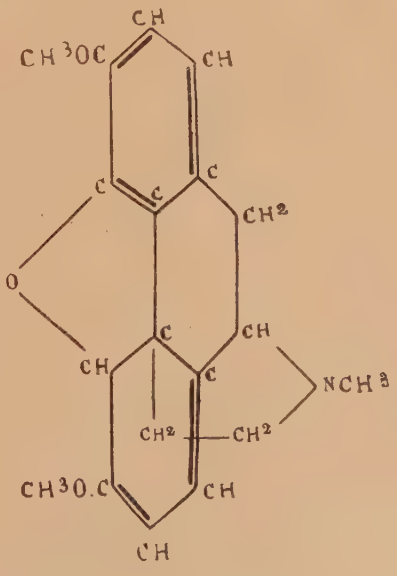
Thébaïne

De même, que la morphine et la codéine, la thébaïne donne du phénanthrène dans ses produits de dégradation. La codéïne est la méthylmorphine. La thébaïne se rattache à la codéïne par l'intermédiaire de la codéinone, dérivé cétonique de la codéine. On peut la considérer comme l'éther méthylique de la codéinone, celle-ci étant envisagée sous sa forme énolique. Si nous reconnaissons à la morphine la formule de Robinson, la thébaïne à la configuration suivante :



Morphine

$C^{17}H^{19}NO^3$



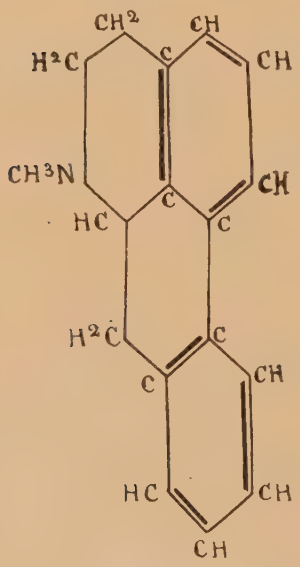
Thebaine

$C^{19}H^{21}NO^3$

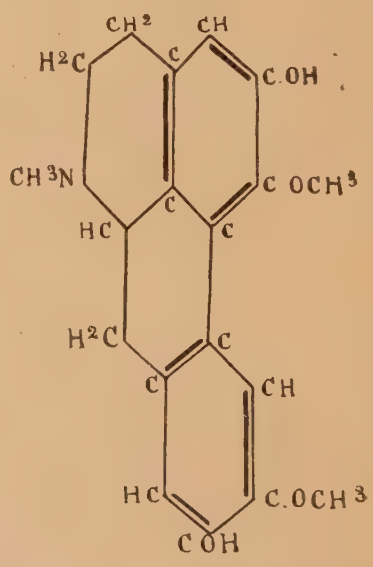
J'ai utilisé le chlorhydrate de thébaïne dont la solubilité dans l'eau à 15 degrés est relativement grande (1 pour 15). Le produit, blanc cristallisé, présentait tous les caractères de pureté désirable. Les solutions ont été faites dans l'eau distillée au moment du besoin à la température du laboratoire.

Boldine

Des recherches de Warnat, Späth et Tharrer, Schlitter, il résulte que la boldine renferme dans sa molécule un noyau isoquinoléïne-phénanthrène ou aporphine. C'est un 3—7 dioxy 4—6 diméthoxyaporphine.



Aporphine



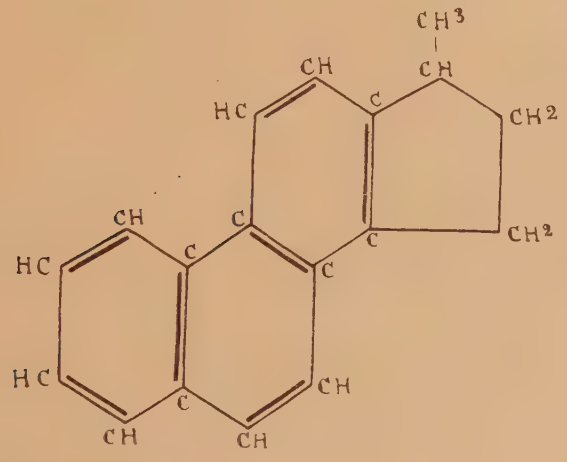
Boldine

$C^{19}H^{21}NO^4$

J'ai utilisé le chlorhydrate de boldine, poudre jaune pâle contenant 75% de boldine cristallisée. Ce corps était très facilement soluble dans l'eau à la température du laboratoire. Les solutions ont toujours été faites au moment de l'emploi dans de l'eau distillée.

Ouabaïne

Selon Jacobs et Bigelow l'ouabaïne n'aurait pas la formule $C^{30}H^{46}O^{12},9\ OH^2$ qu'Arnaud lui a attribuée, mais elle renfermerait un CH^2 en moins et serait représentée par $C^{29}H^{44}O^{12}$. C'est un glucoside du rhamnose et d'une lactone non saturée hexahydroxytétracyclique de formule $C^{23}H^{34}O^8$ du groupe de la strophantidine $C^{23}H^{32}O^6$. La déshydrogénation de la strophantidine par chauffage avec le sélénium à 320 degrés fournit l'hydrocarbure de Diels ou méthylcyclopenténophénanthrène $C^{18}H^{16}$ (que l'on obtient aussi à partir des acides biliaires, des stérines, des hormones mâles et femelles).



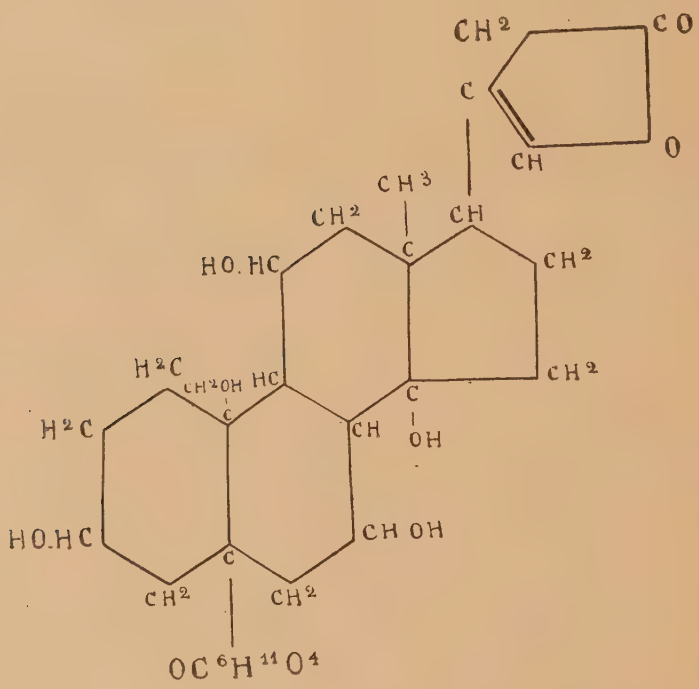
Méthylcyclopenténophénanthrène

ou

Carbure de Diels

$C^{18}H^{16}$

Les travaux de Jacobs et Bigelow, de Kon permettraient d'attribuer à l'ouabaïne la formule ci-dessous (Frieser, p. 292).



Ouabaine

$C^{29}H^{44}O^{12}$

L'ouabaïne que nous avons utilisée était un produit très pur, cristallisé, d'origine Merck. Les solutions aqueuses ont été faites au moment de l'emploi ; le produit étant peu soluble dans l'eau froide, les solutions ont été effectuées au bain-marie vers 40 degrés.

CHAPITRE III

ACTION TÉRATOGÈNE DE DIVERSES SUBSTANCES POSSÉDANT UN NOYAU PHÉNANTHRÈNE

Les résultats obtenus ont été réunis pour chaque substance étudiée dans deux tableaux. Le premier rapporte les résultats de chacune des expériences prise isolément. Il indique, pour chacune de ces expériences, le titre de la solution dont une goutte a été déposée sur l'embryon au stade de 48 heures d'incubation, avec une pipette débitant 20 gouttes au centimètre cube. Il indique ensuite le nombre d'œufs sur l'embryon desquels la goutte a été déposée (œufs mis en expérience). Il signale ensuite le nombre des embryons morts avant le début du sixième jour, c'est-à-dire avant le moment où la célosomie peut être diagnostiquée avec certitude. Les deux dernières colonnes de ce tableau sont réservées aux embryons morts ou sacrifiés après le début du sixième jour ; elles indiquent le nombre des embryons normaux et celui des célosomiens.

Le second tableau a été établi pour permettre la comparaison de la puissance tératogène de chaque dose utilisée. La puissance toxique est établie par un pourcentage des embryons morts avant le début du sixième jour de l'incubation par rapport au nombre des œufs mis en expérience. La puissance tératogène est, à son

tour, établie par deux pourcentages : le premier entre le nombre des célosomiens obtenus et celui des œufs mis en expérience et le second entre le même nombre des célosomiens et celui des œufs morts ou sacrifiés après le début du sixième jour d'incubation.

A) **Action tératogène de la thébaïne**

Une goutte de solutions à diverses concentrations a été déposée sur l'embryon avec une pipette débitant vingt gouttes au centimètre cube. Les doses utilisées étaient donc respectivement de :

Pour la solution à	$\frac{1}{50}$	....	1 mg.
—	$\frac{1}{100}$	....	0 mg. 5
—	$\frac{1}{500}$	....	0 mg. 1
—	$\frac{1}{1.000}$	....	0 mg. 05
—	$\frac{1}{10.000}$	....	0 mg. 005
—	$\frac{1}{25.000}$	....	0 mg. 002
—	$\frac{1}{50.000}$	....	0 mg. 001
—	$\frac{1}{100.000}$	....	0 mg. 0005

L'examen des deux tableaux II et III, dans lesquels sont groupés les résultats obtenus, montrent que la dose de 0 mg. 002 est la plus forte des doses dépourvues de puissance toxique

TABLEAU II

Puissance tératogène de la thébaïne à diverses concentrations.

Titre des solutions	Nombre d'œufs en expérience	Morts avant le début du 6e jour	Morts après le début du 6e jour	
			Normaux	Célosomiens
1/50	5	4	1	0
1/100	11	9	2	0
1/500	10	1	8	1
1/1000	5	1	1	3
1/1000	7	0	5	2
1/5.000	5	0	1	4
1/5.000	9	1	3	5
1/10.000	10	1	1	8
1/25.000	10	0	7	3
1/50.000	9	0	7	2
1/100.000	11	0	11	0

TABLEAU III

Puissance toxique et puissance tératogène de la thébaïne à diverses concentrations

Titre des solutions	Nombre d'œufs en expérience	Morts avant le début du 6e jour	Puissance tératogène		Puissance toxique
			% de célosomiens par rapport au nombre d'œufs mis en expérience	% de célosomiens par rapport au nombre d'œufs morts après le début du 6e jour	% d'œufs morts avant le début du 6e jour
$\frac{1}{50}$	5	4	0	0	80
$\frac{1}{100}$	11	9	0	0	81,8
$\frac{1}{500}$	10	1	10	11,1	10
$\frac{1}{1.000}$	12	1	41,6	45,4	8,3
$\frac{1}{5.000}$	14	1	64,2	69,2	7,1
$\frac{1}{10.000}$	10	1	80	88,8	10
$\frac{1}{25.000}$	10	0	30	30	0
$\frac{1}{50.000}$	9	0	22	22	0
$\frac{1}{100.000}$	11	0	0	0	0

conformément à la définition donnée plus haut de cette puissance. La dose de 0 mg. 0005 est la plus forte des doses dépourvue de puissance tératogène, on peut donc la considérer comme la dose indifférente maxima. En opposition avec cette dose indifférente, se situe une dose toxique maxima, qui est la plus petite dose capable de tuer tous les embryons avant le début du sixième jour d'incubation. Cette dose n'a pas été établie ici, on voit qu'elle est supérieure à 1 mg. $\left(\frac{1}{50}\right)$.

Le tableau III montre encore que la puissance toxique tombe à 0 à partir de la dose de 0 mg. 002 $\left(\frac{1}{25.000}\right)$ tandis qu'une dose inférieure de moitié est encore fortement tératogène.

La dose qui donne le plus grand nombre de célosomiens, qu'on établisse les pourcentages sur le nombre total des œufs en expérience, ou sur le nombre des œufs ayant dépassé le début du 6e jour, est celle de 0 mg. 005 $\left(\frac{1}{10.000}\right)$.

On remarquera enfin qu'aucune strophosome n'a été signalé dans ces tableaux. La thébaïne, à toutes les doses où elle a manifesté une puissance tératogène, n'a, en effet, pas amené l'apparition de monstres strophosomes. Sa puissance tératogène célosomique est cependant considérable puisque la dose tératogène optima (0 mg. 005) a donné 88,8% de célosomiens par rapport au nombre d'œufs morts ou sacrifiés après le début du sixième jour et 80% par rapport au nombre d'œufs mis en expérience.

B) **Action tératogène de l'Ouabaïne**

Les expériences entreprises avec l'ouabaïne ont utilisé des solutions échelonnées de $\frac{1}{100}$ à $\frac{1}{1.000.000}$. Les doses étaient donc les suivantes :

Solutions de $\frac{1}{100}$ à $\frac{1}{100.000}$, comme pour la thébaïne voir (p. 30).

$\frac{1}{500.000}$ .... 0 mg. 0001

$\frac{1}{1.000.000}$ .... 0 mg. 00005

Les deux tableaux IV et V établis comme pour la thébaïne montrent que la dose toxique minima qui tue tous les embryons avant le début du sixième jour est de 0 mg. 5 $\left(\frac{1}{100}\right)$; la puissance toxique diminue progressivement avec la concentration et tombe à 0 avec une dose de 0 mg. 0005 $\left(\frac{1}{100.000}\right)$.

La dose qui donne le plus grand nombre de célosomiens (dose tératogène optima) par rapport à tous les œufs mis en expérience ou par rapport au nombre des embryons qui ont dépassé le début du sixième jour, est la dose de 0 mg. 001 $\left(\frac{1}{50.000}\right)$ qui détermine l'apparition respectivement de 50 à 58% de monstres célosomiens.

Aucun strophosome n'est apparu au cours de ces expériences et comme elles ont été faites avec des doses échelonnées de la dose toxique qui tue tous les embryons avant le début du sixième jour à la dose indifférente qui n'en tue aucun avant cette époque du développement et ne détermine en outre la formation d'aucune monstruosité, on peut conclure que l'ouabaïne comme la thébaïne ne peut produire la strophosomie.

La figure 13 montre un célosomien obtenu avec l'ouabaïne. Le foie est le seul organe qui soit normalement hernié. Habituellement les célosomiens obtenus sont des célosomiens supérieurs et moyens présentant une hernie du cœur, du foie, du gésier et des anses intestinales. Les célosomiens moyens sont beaucoup plus rares, ils montrent une hernie du foie, du gésier, et de l'intestin. Le cas représenté est le seul que j'aie rencontré sans hernie du gésier.

TABLEAU IV

Puissance tératogène de l'Ouabaïne à diverses concentrations

Titre des solutions	Nombre d'œufs en expérience	Morts avant le début du 6e jour	Morts après le début du 6e jour	
			Normaux	Célosomiens
$\frac{1}{100}$	4	4	0	0
$\frac{1}{1.000}$	5	3	2	0
$\frac{1}{1.000}$	9	7	0	2
$\frac{1}{5.000}$	5	3	2	0
$\frac{1}{5.000}$	8	6	2	0
$\frac{1}{5.000}$	7	3	4	0
$\frac{1}{10.000}$	5	3	2	0
$\frac{1}{10.000}$	9	5	3	1
$\frac{1}{20.000}$	8	2	4	2
$\frac{1}{20.000}$	7	3	1	3
$\frac{1}{50.000}$	3	0	0	3
$\frac{1}{50.000}$	5	2	1	2
$\frac{1}{50.000}$	12	1	6	5
$\frac{1}{100.000}$	9	0	5	4
$\frac{1}{500.000}$	12	0	6	6
$\frac{1}{1.000.000}$	9	0	9	0

TABLEAU V

Puissance toxique et puissance tératogène de l'Ouabaïne à diverses concentrations

Titre des solutions	Nombre d'œufs en expérience	Morts avant le début du 6e jour	Puissance tératogène		Puissance toxique
			% de célosomiens par rapport au nombre d'œufs mis en expérience	%de célosomiens par rapport au nombre d'œufs morts après le début du 6e jour	% d'œufs morts avant le début du 6e jour
$\frac{1}{100}$	4	4	0	0	100
$\frac{1}{1.000}$	14	10	14,2	50	60
$\frac{1}{5.000}$	20	12	0	0	60
$\frac{1}{10.000}$	14	8	7,1	16,6	57,1
$\frac{1}{20.000}$	15	5	33,3	50	33,3
$\frac{1}{50.000}$	20	3	50	58,8	15
$\frac{1}{100.000}$	9	0	44,4	44,4	0
$\frac{1}{500.000}$	12	0	50	50	0
$\frac{1}{1.000.000}$	9	0	0	0	0

C) Action tératogène de la boldine.

La boldine s'est montrée plus toxique et plus tératogène aux faibles doses que la thébaïne et même que l'ouabaïne. Aussi les expériences ont-elles dû s'étendre jusqu'à l'emploi de solutions au titre de $\frac{1}{10.000.000}$ correspondant à une dose de 0 mg. 000.005. Pour toutes les autres concentrations les doses sont les mêmes que celles données plus haut pour la thébaïne et l'ouabaïne. Deux tableaux (VI et VII) ont été établis comme pour la thébaïne et l'ouabaïne.

Ils montrent que la dose toxique, qui tue tous les embryons avant le début du sixième jour, est de 0 mg. 5 $\left(\frac{1}{100}\right)$, la dose indifférente de 0 mg. 000,005. La dose tératogène optima qui donne le plus grand nombre de monstres célosomiens est de 0 mg. 002 $\left(\frac{1}{25.000}\right)$, elle a donné 69 % de célosomiens par rapport au nombre total d'œufs mis en expérience et 81,8 % par rapport au nombre des embryons qui ont dépassé le début du sixième jour.

La boldine n'a fait apparaître aucun monstre strophosome, bien qu'elle ait été expérimentée à diverses concentrations échelonnées entre la dose toxique qui tue tous les embryons avant le sixième jour et la dose indifférente.

D) Action tératogène du phénanthrène

Le phénanthrène n'étant pas soluble dans l'eau, il a été nécessaire de le dissoudre dans l'huile. L'huile utilisée à cet effet, a été de l'huile d'olives neutralisée suivant le procédé du Codex.

Il était, tout d'abord, nécessaire de savoir si le phénanthrène dissous dans l'huile pénétrerait dans l'embryon. Il semble bien à première vue qu'il devait en être ainsi, puisque des substances dissoutes dans l'huile et introduites dans l'œuf de Poule ont eu une action très nette sur l'embryon. Il suffit pour le

TABLEAU VI

Puissance tératogène de la boldine à diverses concentrations

Titre des solutions	Nombre d'œufs en expérience	Morts avant le début du 6e jour	Morts après le début du 6e jour	
			Normaux	Célosomiens
$\frac{1}{100}$	3	3	0	0
$\frac{1}{1.000}$	9	4	4	1
$\frac{1}{5.000}$	6	1	1	4
$\frac{1}{5.000}$	16	5	3	8
$\frac{1}{10.000}$	4	0	1	3
$\frac{1}{10.000}$	5	1	1	3
$\frac{1}{10.000}$	9	0	6	3
$\frac{1}{10.000}$	12	2	7	3
$\frac{1}{25.000}$	13	2	2	9
$\frac{1}{50.000}$	10	3	4	3
$\frac{1}{100.000}$	13	2	7	4
$\frac{1}{500.000}$	10	2	6	2
$\frac{1}{1.000.000}$	18	1	12	5
$\frac{1}{10.000.000}$	11	0	11	0

Puissance toxique et puissance tératogène de la boldine à diverses concentrations

Titre des solutions	Nombre d'œufs en expérience	Morts avant le début du 6e jour	Puissance tératogène		Puissance toxique
			% de célosomiens par rapport au nombre d'œufs mis en expérience	% de célosomiens par rapport au nombre d'œufs morts après le début du 6e jour	% d'œufs morts avant le début du 6e jour
$\frac{1}{100}$	3	3	0	0	100
$\frac{1}{1000}$	9	4	11,1	20	44,4
$\frac{1}{5.000}$	22	6	54,6	75	27,2
$\frac{1}{10.000}$	30	3	40	44,4	10
$\frac{1}{25.000}$	13	2	69,2	81,8	15,3
$\frac{1}{50.000}$	10	3	30	42,8	30
$\frac{1}{100.000}$	13	2	30,7	36,3	15,3
$\frac{1}{500.000}$	10	2	20	25	20
$\frac{1}{1.000.000}$	18	1	27,7	29,4	5,5
$\frac{1}{10.000.000}$	11	0	0	0	0

démontrer de rappeler les travaux de divers auteurs sur l'action des hormones génitales dans l'évolution des organes génitaux. Ces hormones ont été introduites par voies différentes suivant les auteurs. Willier, Gallagher et Koch les injectaient dans le blanc de l'œuf. Mme Dantchakoff les injectait dans l'allantoïde. Wolff et Ginglinger les déposaient sur l'embryon. La technique de ces derniers auteurs étant celle que j'ai utilisée, il apparaissait donc que le phénanthrène déposé en solutions huileuses sur l'embryon pourrait être absorbé et manifester son action.

Comme dans les expériences de Wolff et Ginglinger, l'hormone n'avait jamais été introduite dans l'œuf avant le troisième jour, j'ai cherché à savoir si l'huile neutre déposée sur l'embryon pouvait à elle seule troubler l'évolution de l'embryon, lorsque ce dépôt a lieu à la quarante-huitième heure de l'incubation. Quinze œufs ont reçu 10 gouttes de cette huile, déposée avec une pipette donnant 40 gouttes au centimètre cube. Tous ces œufs sont arrivés au dixième jour de l'incubation où ils ont été sacrifiés ; ils étaient tous normalement développés. Ces œufs, ouverts dans l'eau pour libérer l'embryon, laissaient échapper de l'huile qui se répandait à la surface de l'eau.

L'huile neutre n'a donc pas d'effet toxique ou tératogène dans les conditions de mes expériences.

Pour étudier l'action du phénanthrène, j'ai préparé une solution concentrée de 10 p. 100.

Trois expériences ont été faites avec cette solution dont quatre gouttes ont été déposées sur l'embryon, la dose était donc de 10 milligrammes, la pipette utilisée débitant 40 gouttes au centimètre cube. Ces expériences portent sur trente-six œufs qui sont morts entre le huitième et le vingtième jour. Aucun monstre strophosome n'est apparu à la suite de l'action du phénanthrène. La puissance toxique d'une dose de 10 milligrammes de phénanthrène s'est donc montrée nulle ainsi que sa puissance tératogène strophosomique.

CHAPITRE IV

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Ce travail avait été entrepris en vue d'obtenir des monstres strophosomes avec des substances renfermant le noyau phénanthrène. Ce but n'a pas été atteint ; la thébaïne, l'ouabaïne, la boldine et le phénanthrène n'ont amené l'apparition d'aucun strophosome ; ces résultats doivent être rapprochés de ceux de Gilbert Ancel qui n'a pas non plus obtenu de strophosomes en utilisant la trypaflavine, l'arséniate de sodium et l'hydrate de chloral, corps dont la puissance caryoclasique analogue à celle de la colchicine a été mise en évidence par de nombreux auteurs. Jusqu'ici, on ne connaît donc que la colchicine qui soit capable de réaliser la strophosomie et il reste toujours à découvrir à quoi est dû ce pouvoir tératogène.

A la lumière des résultats que j'ai obtenus, on peut faire quelques hypothèses par comparaison avec l'action sur le système nerveux central de certaines substances possédant elles aussi un noyau phénanthrène.

Fourneau, dans une revue du pouvoir analgésique et de la constitution chimique, rapporte les résultats d'Eddy et de ses collaborateurs obtenus sur toute une série de dérivés phénanthréniques.

Il rappelle d'abord que le phénanthrène produit une dépression générale, c'est-à-dire une légère action hypnotique qui avait été observée par bien des auteurs.

Dans les recherches d'Eddy sur les dérivés monosubstitués du phénanthrène, on constate que les plus actifs sont ceux où la substitution porte sur la position 3 mais que certains d'entre eux seuls ont une action analgésique certaine.

« Dans les séries des monosubstitués contenant une fonction phénolique, on observe le même phénomène que dans la morphine: le blocage de la fonction phénolique soit par un méthoxy, soit par un reste oxydique, diminue notablement l'action analgésique ». Dans les dérivés disubstitués, l'acétylation diminue l'action analgésique.

Dans la série des propanolamine-phénanthrènes dans lesquelles les chaînes aminoalcooliques et aminocétoniques sont fixées en 3 ou 9, on constate une différence entre les substances essayées suivant que la fonction aminée se trouve en β ou en γ.

Dans les aminoalcools dérivés du 1-2-3-4- tétrahydrophénanthrène, où les fonctions aminées et alcooliques font partie du noyau tétrahydrogéné, on trouve des dérivés encore plus fortement analgésiques.

Ces résultats montrent que des modifications même assez légères de la constitution chimique d'une substance peuvent faire augmenter ou même faire apparaître ou disparaître une action déterminée sur l'organisme.

Les études qui ont été faites sur les hormones génitales conduisent à la même conclusion. Elles montrent, en effet, que les hormones mâles et femelles ont des constitutions très voisines. Ruzicka fait remarquer que leurs charpentes, semblables dans leur ensemble, ne se distinguent l'une de l'autre que par la structure différente de l'un des anneaux ; la nature phénolique du premier anneau caractérise les hormones oestrogènes, alors que chez les hormones androgènes cet anneau présente la même structure que chez les stérols ou la progestérone. En ce qui concerne cette dernière hormone, le moindre changement dans sa structure moléculaire suffit à faire disparaître l'effet physiologique ; même un changement dans la position de la double liaison suffit à l'annihiler. La seule modification que l'on ait pu jusqu'ici faire subir à la progestérone sans perte de son activité, c'est la transformation en un acétate énolique.

Mes résultats pourraient être interprétés de la façon suivante

dans l'hypothèse où la colchicine doit son activité strophosomique à la présence du noyau phénanthrène dans sa constitution chimique : de même, qu'on n'a jamais signalé pour le phénanthrène une action comparable à celle des hormones génitales, même à un très faible degré, de même en ce qui concerne la production des strophosomes, le noyau phénanthrène ne présenterait aucune activité, celle-ci ne pouvant apparaître que grâce à la fixation de divers groupements sur le noyau. La colchicine devrait son activité aux diverses fonctions attachées au noyau. Pour savoir à laquelle de ces fonctions la colchicine est redevable de son action, il est évidemment nécessaire de faire l'étude expérimentale d'un grand nombre de substances naturelles ou synthétiques semblables à celles qui ont été entreprises au sujet du pouvoir analgésique par exemple.

Mon travail n'est qu'une première ébauche de cette recherche. Les trois substances que j'ai choisies pour la faire, présentent de grandes différences de constitution avec la colchicine tout en ayant comme base le noyau phénanthrène. Tandis que la colchicine ne possède pas d'autre noyau que celui du phénanthrène, on considère actuellement la thébaïne comme un dérivé du phénanthrène et du benzofurane ; la boldine possède à côté du noyau phénanthrène un noyau isoquinoléique ; un cycle pentagonal est associé au phénanthrène dans l'ouabaïne. Il est possible que ces complications dans la constitution chimique de ces trois substances soient la cause fondamentale de leur absence de puissance tératogène strophosomique. Ces résultats montrent, en somme, que si l'on reste dans l'hypothèse que le noyau phénanthrène est à la base de la puissance tératogène strophosomique, il apparaît que cette propriété ne se manifesterait qu'avec des substances dont la constitution chimique serait beaucoup plus voisine de celle de la colchicine que ne l'est celle des corps étudiés. La vérification de cette hypothèse apparaît donc actuellement comme nécessitant l'étude de corps très voisins de la colchicine.

Si les corps que j'ai étudiés n'ont déterminé la production d'aucun strophosome, ils ont cependant manifesté une certaine puissance tératogène puisqu'ils ont tous donné naissance à des monstres célosomiens. La réalisation de ces monstres a déjà été obtenue à l'aide de la colchicine, de la trypaflavine, de l'arséniate de sodium et de l'hydrate de chloral. Ainsi donc, si aucun des corps étudiés, en réalisant les conditions expéri-

mentales dans lesquelles Mme Lallemand a obtenu avec la colchicine des monstres strophosomes, n'en a fait apparaître aucun, inversement tous les corps étudiés ont amené la formation de monstres célosomiens au même titre que la colchicine. Cette conclusion à laquelle était arrivé Gilbert Ancel se trouve aussi confirmée par mes résultats. Cet auteur a, pour expliquer ce fait, émis l'hypothèse suivante : les travaux d'Etienne Wolff ont montré l'exactitude de l'hypothèse d'Etienne Geoffroy Saint-Hilaire. Cet auteur pensait qu'une monstruosité est déterminée par un arrêt de développement localisé, temporaire ou permanent. Et. Wolff en détruisant par les rayons X des régions bien localisées de très jeunes embryons, a obtenu les principales monstruosités qu'on rencontre chez les Vertébrés supérieurs à l'état spontané et démontré ainsi que cet arrêt de développement localisé est une cause nécessaire et suffisante pour la réalisation des monstruosités. Il apparaît ainsi qu'une substance chimique provoque une monstruosité en manifestant une action toxique sur un groupe cellulaire déterminé. Les variétés de monstruosités déterminées par les substances chimiques pourraient donc être dues à une sensibilité élective de certains groupes cellulaires pour telle ou telle de ces substances au moment de leur introduction dans l'œuf.

Il est, en outre, possible qu'à certains stades, certains groupes cellulaires soient particulièrement vulnérables et que toutes les causes susceptibles de diminuer la vitalité du germe (causes physiques ou chimiques) soient, dans certaines conditions, suffisantes pour arrêter leur développement sans interrompre celui des autres parties de l'embryon.

« Un même corps, conclut Gilbert Ancel, pourrait manifester simultanément ces deux actions ; c'est ainsi que la colchicine déterminerait l'apparition de la strophosomie par son action spécifique et celle de la célosomie par son action toxique générale ».

Tout se passe comme si les substances toxiques produisaient la célosomie parce qu'au stade où elles sont déposées sur l'embryon, les cellules génératrices des parois du corps étaient plus sensibles à l'action de tous les agents nocifs que les autres cellules de l'organisme. La célosomie ne serait donc pas due comme la strophosomie à une sensibilité élective de certains groupes cellulaires pour une substance chimique donnée, mais à un état particulier de fragilité d'autres groupes cellulaires,

fragilité qui les rendrait particulièrement sensibles à toutes les causes susceptibles de diminuer la vitalité de l'embryon.

J'ai cherché à voir si les résultats que j'ai obtenus étaient d'accord avec cette hypothèse. S'il ne s'agit dans la production de la célosomie que d'une action toxique générale affectant plus particulièrement les groupes cellulaires qui doivent former les parois du corps, il est évident que la puissance toxique devra être en relation avec la puissance tératogène et qu'elles devront évoluer dans le même sens, puisque cette dernière ne serait que la manifestation de la première ; ce n'est pas ce que j'ai observé. Le nombre des œufs sur lesquels j'ai expérimenté est, il est vrai, trop restreint pour qu'il soit possible de tirer de mes résultats des déductions ne portant pas sur les grandes lignes de l'évolution des embryons soumis à l'action des substances toxiques, mais ils me paraissent suffisants pour suggérer que ces substances agissent autrement que par une action toxique générale.

Le tableau VIII qui résume les résultats obtenus sur la puissance toxique et la puissance tératogène des substances expérimentées à diverses concentrations, met à ce sujet certains faits en évidence.

En ce qui concerne la thébaïne, on voit que la puissance toxique reste à peu près constante avec des doses de 0 mg. 1 à 0 mg. 005 et que cependant la puissance tératogène ne reste pas constante ni, comme on aurait dû s'y attendre, ne diminue pas mais, au contraire, augmente. La puissance toxique reste, en effet, stationnaire, tandis que la puissance tératogène passe de 11,7 à 88,8.

De même, en ce qui concerne l'ouabaïne entre les doses de 0 mg. 01 et celles de 0,0001, la puissance toxique diminue passant de 60 à 8,3%, tandis que la puissance tératogène augmente puisqu'elle passe de 0 à 54,5%.

Il en est aussi de même pour la boldine, la dose toxique passant de 44,4 à 15 entre les doses de 0,05 à 0,002, tandis que la puissance tératogène s'élève de 20 à 81,8.

On peut aussi constater que les relations entre la puissance toxique et la puissance tératogène ne sont pas identiques pour les diverses substances étudiées.

Pour la thébaïne, la toxicité disparaît avec une dose inférieure à 0,005, tandis que la puissance tératogène persiste jusqu'à la dose de 0,0005.

TABLEAU VIII

Puissances toxique et tératogène comparées de diverses substances possédant un noyau phénanthrène. Proportion en % d'embryons morts avant le début du 6e jour (puissance toxique). Proportion en % d'embryons célosomiens par rapport au nombre d'œufs morts après le début du 6e jour (puissance tératogène).

Doses en mg.	Puissance toxique			Puissance tératogène		
	Thébaïne	Ouabaïne	Boldine	Thébaïne	Ouabaïne	Boldine
0,5.	81,8	100	100	0		
0,1	10			11,1		
0,05	8,3	71,4	44,4	45,4	50	20
0,01	7,1	60	27,2	69,2	0	75
0,005	10	57,1	10	88,8	16,6	44,4
0,0025		33,3			50	
0,002	0		15,3	30		81,8
0,001	0	15	30	22	58,8	42,8
0,0005	0	0	15,3	0	44,4	36
0,0001		8,3	20		50	25
0,00005		0	5,5		0	29,4
0,000.005.			0			0

Pour la boldine, au contraire, la puissance tératogène disparaît en même temps que la puissance toxique avec la dose de 0 mg. 000.005.

L'ouabaïne paraît devoir occuper une place entre les deux précédentes substances.

Ces résultats donnent à penser qu'il existe des différences dans le mode d'action tératogène des diverses substances toxiques. Cette conclusion est encore renforcée par les expériences de Gilbert Ancel sur l'hydrate de chloral. Tandis que dans mes expériences la puissance tératogène n'évolue pas parallèlement avec la puissance toxique, c'est l'inverse qui existe avec ce dernier corps. J'ai établi avec les données de Gilbert Ancel le tableau IX qui met ce fait en évidence.

TABLEAU IX

Puissance toxique et puissance tératogène comparée de l'hydrate de chloral établies comme dans le tableau précédent

Doses en mg.	Puissance toxique	Puissance tératogène
8	90,9	100
6	60	83,3
4	50	77,7
2	36,3	35
1	4,7	25
0,5	9	25
0,1	5,2	11,1
0,05	0	0

Ces divers résultats expérimentaux ne permettent pas des conclusions fermes au point de vue du mécanisme de l'action des substances tératogènes, mais ils donnent à penser que des études faites avec de nombreuses substances sont indispensables pour pouvoir l'élucider, car il est vraisemblable qu'il diffère avec les corps introduits dans l'organisme embryonnaire et vraisemblablement aussi avec les stades auxquels est pratiquée l'intervention expérimentale.

Le tableau VIII permet aussi de remarquer que la puissance toxique ne diminue pas régulièrement avec la dose et que la puissance tératogène elle aussi n'a pas évolué avec régularité suivant les doses. Ce fait me paraît dû au trop petit nombre d'œufs utilisés et aussi à ce que la vitalité moyenne des œufs peut différer avec les expériences. Surtout par les temps froids, il se peut que des œufs aient été exposés pendant un certain temps à une température assez basse pour que leur évolution soit légèrement troublée et leur sensibilité aux toxiques accrue, bien que rien dans l'aspect extérieur des embryons à la quarante-huitième heure de l'incubation ne vienne mettre ce fait en évidence. Il pourrait en être de même surtout en été si les œufs

n'étaient pas mis en expérience dans les tout premiers jours qui suivent la ponte. D'autres facteurs comme les changements dans l'alimentation des poules pourraient aussi jouer le même rôle. Des précisions entre les actions comparées de différentes concentrations ne pourraient donc être obtenues qu'à l'intérieur d'une même expérience de nombreuses fois répétée. Je n'ai pas réalisé cette série d'expériences, aussi, dois-je me contenter de montrer que les substances que j'ai expérimentées ne possèdent pas d'action tératogène strophosomique et possèdent une action tératogène célosomique.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1° La strophosomie, qui peut être obtenue chez l'embryon de Poulet à l'aide de la colchicine, n'apparaît plus si l'on remplace la colchicine par la thébaïne, l'ouabaïne ou la boldine.

2° Mes expériences entreprises avec le phénanthrène n'ont pas non plus déterminé la formation de monstres strophosomes.

3e Ces résultats doivent être rapprochés de ceux que Gilbert Ancel a obtenus avec la trypaflavine, l'arséniate de sodium et l'hydrate de chloral. Ils mettent en évidence la spécificité de la colchicine dans la production des monstres strophosomes.

4° La question de savoir si la colchicine doit son pouvoir tératogène strophosomique à la présence dans sa constitution chimique du noyau phénanthrène reste donc toujours posée. Dans cette hypothèse, le noyau phénanthrène n'étant pas actif, ce sont les fonctions fixées sur lui qui donneraient à la colchicine son pouvoir tératogène strophosomique.

5° Les résultats négatifs obtenus avec la thébaïne, l'ouabaïne et la boldine donnent à penser que seuls des corps dont la constitution chimique est très voisine de celle de la colchicine pourraient posséder la propriété de donner naissance à des monstres strophosomes.

6° Toutes les substances que j'ai expérimentées comme celles étudiées par Gilbert Ancel ont amené la production de monstres célosomiens dans des proportions telles qu'aucun doute ne peut s'élever sur la puissance tératogène célosomique de toutes ces substances.

7° Mes résultats confirment la conclusion de Gilbert Ancel : « Tandis que la strophosomie apparaît comme une réaction spécifique de l'embryon de Poulet à une substance chimique, la célosomie apparaît, au contraire, comme une réaction banale, l'arrêt de développement cause de cette monstruosité affectant une région qui paraît sensible à l'action de corps chimiquement très différents les uns des autres ».

Vu, Clermont-Ferrand, le 10 mai 1939.

Le Président du Jury :

C. LAPP.

Vu et approuvé, Clermont-Fd, le 11 mai 1939.

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,

Le Doyen délégué :

C. LAPP.

Vu et permis d'imprimer :

Clermont-Ferrand, le 13 mai 1940

Le Recteur de l'Académie, Président du Conseil de l'Université.

Pour le Recteur,

Le Vice-Président du Conseil de l'Université :

A. DANJON.

AUTEURS CITÉS

1. **Ancel Gilbert**. Recherches sur l'action comparée de la colchicine et d'autres substances chimiques sur l'embryon de Poulet. Thèse Doctorat en Pharmacie, Strasbourg, mars 1940.

2° **Ancel P.** et **Lallemand** (Mme S.). Sur la tératogénie de la strophosomie expérimentale chez le Poulet. *C.R. Soc. de Biol.*, t. CXXX, p. 385, 1939.

3. **Ancel P.** et **Lallemand** (Mme S.). Sur le diagnostic précoce de la strophosomie d'origine colchicinique chez l'embryon de Poulet, *C.R. Soc. de Biol.*, t. CXXX, p. 1936, 1939.

4. **Ancel P.** et **Lallemand** (Mme S.). Sur la réalisation au moyen de la colchicine d'embryons de Poulets célosomiens. *C.R. Soc. de Biol.*, t. CXXX, p. 1399, 1939.

5. **Blakesle** A. Dédoublement du nombre des chromosomes chez les plantes par traitement chimique. *C.R. Ac. Sc.*, 205, 1937, p. 476.

6. **Blakesle** A., **Avery A.-G.**, **Bergner A.-D.**, **Satina S.**, **Warmke H.-E.**, **Buchholz J.-T.**, **Conklin M.-E. and Sinnott E.-W.** Chromosome investigations. *Annual report of the Chairman of the division of animal biology*. Carnegie Institution of Washington Year Book. Décembre 1939, p. 181.

7. **Bredenbeck**. Beitrage zur Kenntnis des Colchicins. Inaugural Dissertation. Gottingen, 1928.

8. **Bursian K.** Uber das Colchicin. *Berichte der deutschen chemis chen Gesellschaft*, 1938, t. 71, p. 245-257.

9. **Dantchakoff** (Mme). Réalisation du sexe à volonté par induction hormonale. *Bulletin biologique de la France et de la Belgique*, t. 70, 1936, p. 241-307.

10. **Dareste**. Production expérimentale des monstruosités. Deuxième édition, Paris, 1891.

11. **Diels O.** *Journ. Chem. Soc.*, p. 1098, 1933.

12. **Dustin**. La colchicine et ses applications à l'analyse de quelques problèmes de cytophysiologie. Volume jubil. publié en l'honneur du Professeur J. Demoor, 1937.

13. **Duval Mathias**. *Atlas d'embryologie*. Masson, Paris, 1889.

14. **Eddy.** *J. Amer. Med. Assoc.*, 1934, t. 103, p. 1417.

15. **Eddy.** *J. Pharm. exp. Ther.* 1935, t. 55, p. 354.

16. **Fieser L.-F.** The Chemistry of natural products related to phenanthrene. Reinhold publishing corporation, New-York, 1936.

17. **Fourneau E.** Pouvoir analgésique et constitution chimique. Centre documentation chimique, 1938, n° 303.

18. **Gavaudan P.** et N. Modifications numériques et morphologiques des chromosomes, induites chez les végétaux par l'action de la colchicine. *C.R. Soc. de Biol.* 1937, t. 126, p. 985.

19. **Gavaudan P.** et N. Mécanisme d'action de la colchicine sur la caryocinèse des végétaux. *C.R. Soc. de Biol.*, 1938, t. 128, p. 714.

20. **Havas.** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, 1937, t. 26, p. 635.

21. **Jacobs W.** et **Bigelow N.** *J. Biol. Chem.*, t. 96, p. 647, 1932.

22. **Jacobs.** *Physiol. Rewiew*, p. 222, 1933.

23. **Kon.** *Chem. Soc. Annual Reports*, t. 31, 1935, p. 237.

24. **Lallemand** (Mme S.). Réalisation à l'aide de la colchicine de Poulets strophosomes. *C.R. Acad. Sc.*, t. 207, p. 1446, 1938.

25. **Lallemand** (Mme S.). Action de la colchicine sur l'embryon de Poulet à divers stades du développement. *C.R. Acad. Sc.* t. 208, p. 1048, 1939.

26. **Lallemand** (Mme S.). La strophosomie chez l'embryon de Poulet. Réaction tératogène de la colchicine. *Arch. d'Anatomie, d'histologie et d'embryologie*, 1940, sous presse.

27. **Lebeau et Courtois.** *Traité de Pharmacie chimique.* Masson, 1938.

28. **Lits.** Contribution à l'étude des réactions cellulaires provoquées par la colchicine. *C.R. Soc. de Biol.*, 1934, t. 115, p. 1421.

29. **Mangenot.** L'action de la colchicine sur les cellules végétales. *C.R. Ac. Sc.* 1939, t. 208, p. 222.

30. **Ruzicka L.** Relations entre le pouvoir des hormones et leurs constitution chimique. Centre de documentation chimique, 1938, n° 301.

31. **Saint-Hilaire (Etienne Geoffroy).** Considérations générales sur les monstruosités. *Journ. Comp. et dictionnaire des Sciences médicales*, t. 21, Paris.

32. **Saint-Hilaire (Isidore-Geoffroy).** Traité de tératologie. Paris, 1836.

33. **Schlitter E.** *Ber.*, t. 66, p. 983, 1933.
Schlitter E. *B.S.C.*, t. 54, p. 1917, 1933.

34. **Simonet** et **Dansereau.** Sur plusieurs mutations tétraploïdes de Petunia apparues après traitements à la colchicine. *C.R. Ac. Sc.* 206, 1938, p. 1832.

35. **Simonet M.** Sur l'hérédité des mutations tétraploïdes de Pétunia obtenues après application de colchicine. *C.R. Ac. Sc.* 207, 1938, p. 1126.

36. **Spath et Tharrer.** *Ber.* t. 66, p. 904, 1933..
Spath et **Tharrer.** *B.S.C.*, t. 54, p. 1916, 1933.

37. **Warnat.** *Bull. Sc. Chim.*, t. 40, p. 516, 1926.

38. **Willier B.-H., Gallagher T.-F.** et **Koch F.-C.** Sex modification in the chick embryo resulting from injections of male and femele hormones. *Proc. Nat. Acad. of Sc.*, t. 21, 1935, p. 625-631.

39. **Windaus.** *Lieb. Ann.*, 1924, t. 439, p. 69.

40. **Wolff Etienne** et **Ginglinger Albert.** Sur la transformation des Poulets mâles en intersexués par injection d'hormone femelle (folliculine) aux embryons. *Arch. d'Anat. d'Histol., et d'Embryol*, t. 20, p. 219-278, 1935.

41. **Wolff Etienne.** Les bases de la tératogènèse expérimentale des Vertébrés amniotes d'après les résultats de méthodes directes. *Arch. d'Anat., d'Histol. et d'Embryol.*, t. 23, p. 1, 1936, et thèse de doctorat ès-Sciences, Strasbourg, 1936.

42. **Woods, Eddy.** *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, t. 48, p. 175.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 9

Première partie

Historique 12

a) Caractères généraux des monstres strophosomes et célosomiens 12

b) Réalisation expérimentale de la strophosomie et de la célosomie 13

Deuxième partie

Recherches personnelles 18

Chapitre I. — **Technique et conditions expérimentales** 18

a) Technique 18

b) Conditions expérimentales 19

Chapitre II. — **Choix des substances à expérimenter** 24

Chapitre III. — **Action tératogène de diverses substances possédant un noyau phénanthrène** 31

a) Thébaïne 32

b) Ouabaïne 33

c) Boldine 39

d) Phénanthrène 39

Chapitre IV. — **Discussion des résultats** 41

Conclusions générales 49

Auteurs cités 51

Explication des figures et photographies 57

EXPLICATION DES FIGURES

ET PHOTOGRAPHIES

Fig. 1. — **Strophosome, âgé de 9 jours.** Vue latérale droite. D'après Mme S. Lallemand. L'amnios n'a pas été enlevée, la célosomie est totale. Tous les organes sont à nu. C = cœur ; F = foie, au-dessus duquel se trouvent les anses intestinales ; P = parois du corps éversées, dont la face intérieure qui recouvre normalement les organes est ici extérieure. Cette paroi se continue vers la tête par l'amnios au travers de laquelle on voit la tête et les membres supérieurs (Ms) et inférieurs (Mi) droits rejetés sur elle.

Le membre supérieur est retourné et montre sa face palmaire ; le premier doigt est, en effet, externe par rapport aux autres, tandis qu'il serait interne si l'extrémité libre de l'aile s'était simplement déplacée vers la tête, sa face dorsale serait alors extérieure comme chez les témoins ; Gr = 4,2 X.

Fig. 2. — **Strophosome, âgé de 13 jours.** Vue postérieure. D'après Mme S. Lallemand. P = Face intérieure des parois du corps éversées. Elles se terminent vers le haut suivant une ligne horizontale (X. — X.), le long de laquelle était insérée l'amnios qui a été enlevée pour montrer à nu les deux membres inférieurs (M.i.) rejetés sur la nuque et au contact l'un de l'autre. La tête étant un peu inclinée latéralement, on aperçoit l'œil droit (O).

La célosomie est complète, on voit le gésier (G), sur lequel se trouvent les anses intestinales. Le rectum (R) est à nu ainsi que le cloaque Cl. Ces organes sont dans le plan sagittal médian, de part et d'autre duquel s'allongent les membres inférieurs. Les membres supérieurs placés latéralement par rapport aux inférieurs ne sont pas visibles. Gr = 3,4 X.

Fig. 3. — **Strophosome, âgé de 12 jours.** Vue antéro-latérale. D'après Mme S. Lallemand. P = Face intérieure des parois du corps éversées ; elles se continuent vers le haut, avec l'amnios qui a été enlevée pour montrer les deux membres inférieurs droit et gauche (Mig. et Mid.) rejetés sur la tête et l'extrémité libre du membre supérieur droit (Msd). La ligne d'insertion de l'amnios sur la paroi

du corps (X) est en partie jalonnée par des ébauches de plumes. C = Cœur ; F = Foie. Gr = 3,4 X.

Fig. 4. — **Strophosome âgé de 9 jours.** Vue latérale. D'après Mme S. Lallemand. Cet embryon est en outre, exencéphale. E = partie de l'encéphale à nu. Le demi-bec supérieur est atrophié (arhinencéphalie).

C'est un strophosome symétrique parfait. Les deux membres inférieurs (M.i.g. et M.i.d.) sont au contact dans le plan sagittal près de la nuque. Les membres supérieurs (M.s.d.) rejetés aussi dorsalement sont placés en dehors des membres inférieurs.

P = face intérieure de la paroi éversée à laquelle est resté adhérent un petit lambeau de l'amnios appliqué contre les membres supérieurs et inférieurs ; C = cœur ; F = foie ; G = gésier ; S = sac aérien ; M = mésonéphros ; R = rectum ; Cl = cloaque. Gr = 4,9 X.

Fig. 5. — **Embryon de la 29e heure de l'incubation.** — Vu par la face supérieure ou dorsale à un grossissement de 30 diamètres. D'après Mathias Duval.

Cet embryon présente de 10 à 11 provertèbres nettement délimitées. Am = première apparition de l'amnios, capuchon céphalique de l'amnios qui forme un repli prêt à recouvrir la tête. Vo = épanouissement latéral de la vésicule cérébrale antérieure, V_2 = seconde vésicule cérébrale ; V_3 = troisième vésicule cérébrale ; VOM = veine omphalo-mésentérique ; PV = prévertèbres ; Sh = sinus rhomboïdal, c'est-à-dire partie postérieure du canal médullaire largement ouvert et encadrant la partie antérieure de la ligne primitive (pp.).

Fig. 6. — **Embryon de 33 heures vu** par la face dorsale à un grossissement de 30 fois. D'après Mathias Duval.

Am = capuchon céphalique de l'amnios se recourbant en arrière sur l'extrémité correspondante de la tête dont il voile une faible partie. V_2 = seconde vésicule cérébrale, V_3 = troisième vésicule cérébrale ; GN = ganglion nerveux ; VA = fossette auditive ; C = cœur qui déborde à droite ; VOM = veine omphalo-mésentérique ; PV = quatorzième prévertèbre ; LP = lame prévertébrale ; LM = lame médullaire ; SR = sinus rhomboïdal déjà moins large que dans la figure 5 ; pp = ligne primitive.

Fig. 7. — **L'embryon et son aire vasculaire à la 38e heure** par transparence à un grossissement de 11 fois. D'après Mathias Duval.

1 = région antérieure où les deux extrémités de l'aire vasculaire vont se rejoindre. Am = amnios formant un capuchon céphalique sur la première vésicule cérébrale et sur les vésicules optiques ; Ap = aire transparente envahie par le réseau vasculaire ; Av = aire vasculaire opaque ; St = son sinus terminal.

Fig. 8. — **Embryon de 41 heures** vu par la face supérieure ou dorsale à un grossissement de 25 fois. D'après Mathias Duval.

Am = capuchon céphalique de l'amnios recouvrant toute la première vésicule cérébrale et les vésicules optiques. Les autres lettres comme pour les figures précédentes.

Fig. 9. — **L'embryon et l'aire vasculaire à la 46e heure** vus par la face supérieure par transparence à un grossissement de 5 fois.

St = sinus terminal ; Vva = veine vitelline antérieure ; à cette époque il en existe deux, l'une droite, l'autre gauche ; ap = aire transparente ; Am = bord libre de l'amnios que recouvre actuellement toute la tête et le cœur et s'élève en deux replis sur les parties latérales supérieures du corps (presque jusqu'au niveau des artères omphalo-mésentériques). Aom- = artère omphalo-mésentérique ; A_o = aire opaque ; RC = renflement caudal.

Fig. 10. — **Embryon de 48 heures** dépouillé de son capuchon amniotique et vu par la face supérieure à un grossissement de 19 fois. D'après Mathias Duval.

Toute la moitié supérieure du corps a achevé le mouvement de torsion par lequel l'embryon se couche sur son côté gauche ; aussi des deux veines vitellines antérieures une seule est-elle visible, la droite (Vva), la gauche étant cachée par l'embryon ; le cœur précédemment en forme d'anse en V couché commence à se tordre, de sorte que la portion moyenne de l'anse descend (C^2 = portion ventriculaire du cœur), et que la portion inférieure de l'anse (C^3) remonte vers la portion aortique (C^1). LCLC = limites latérales du tronc ; Vvp = veine vitelline postérieure commençant à se différencier dans le réseau de l'aire transparente ; RC = renflement caudal.

Fig. 11. — **Embryon de 48 heures** dépouillé de son capuchon amniotique et vu par sa face supérieure.

Le corps de cet embryon anormal présente une lordose sous-cardiaque qui soulève l'anse cardiaque et la projette en haut et en avant.

Fig. 12. — **Célosomien âgé de 11 jours** obtenu à l'aide de la thébaïne. Ce monstre présente une célosomie supérieure et moyenne. C = cœur ; F = foie ; G = gésier ; I = anses intestinales ; Gr = 3 X.

Fig. 13. — **Célosomien âgé de 16 jours** obtenu à l'aide de l'ouabaïne. Ce monstre est un célosomien moyen.

F = foie ; I = anses intestinales ; Gr = I,9 X.

Fig. 14. — **Célosomien âgé de 14 jours** obtenu à l'aide de la boldine.

C = cœur ; F = foie ; G = gésier ; I = anses intestinales ; Gr = 2,4 X.

FIG. 1

FIG. 2

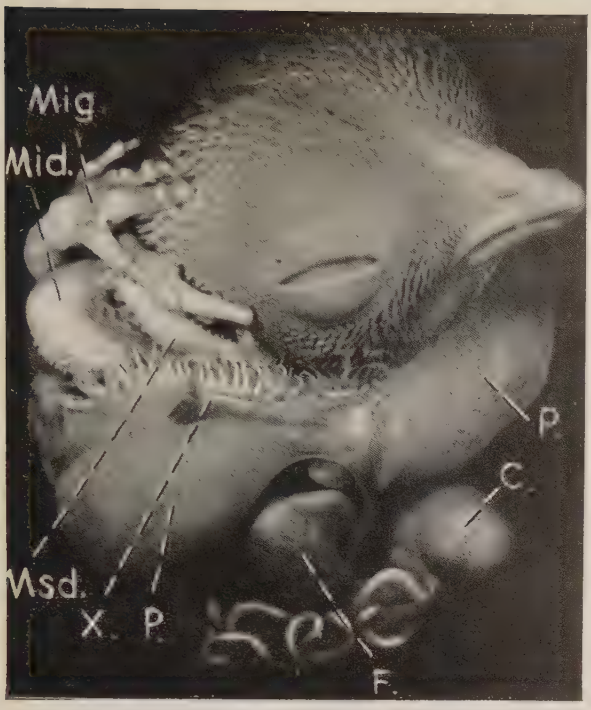


FIG. 3

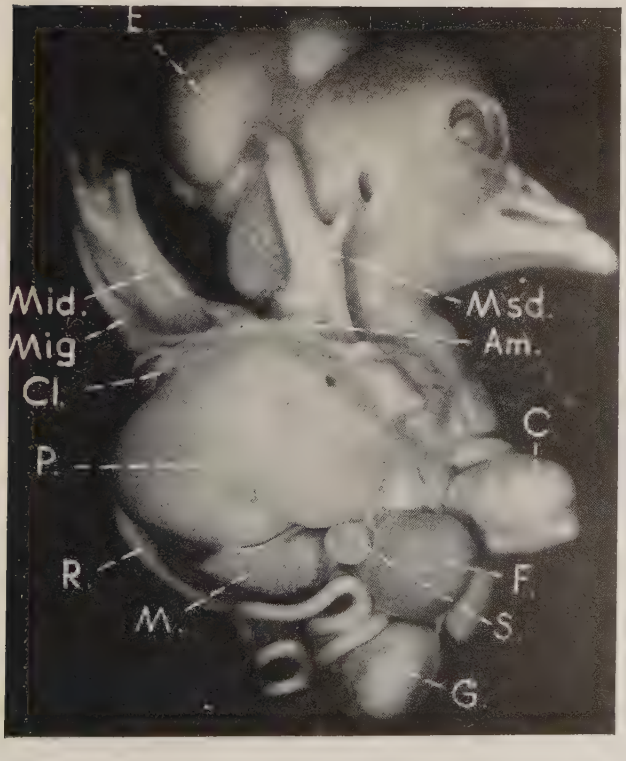


FIG. 4

FIG. 6

FIG. 5

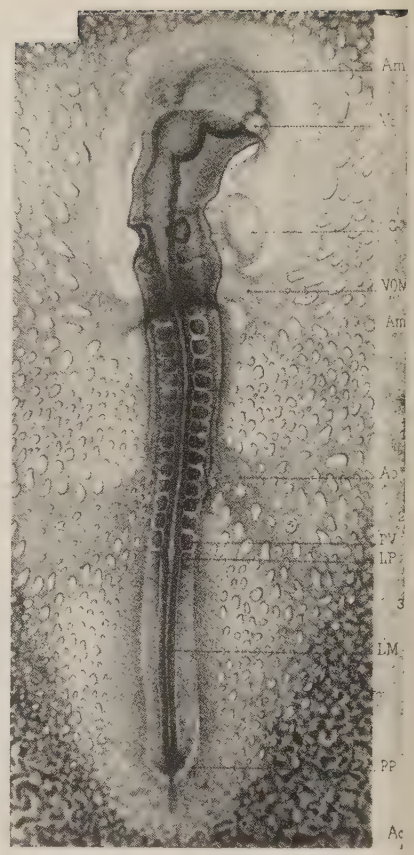


FIG. 8

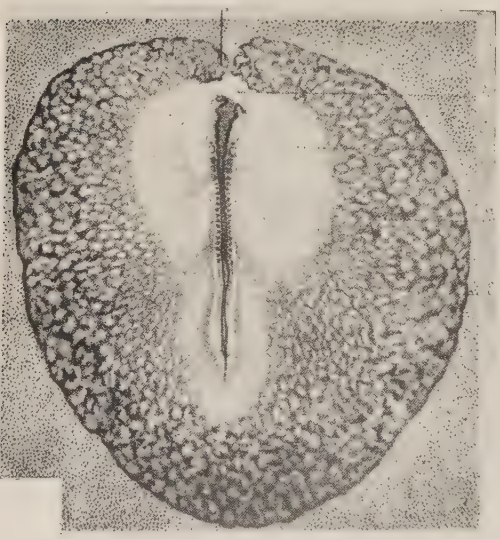


FIG. 7

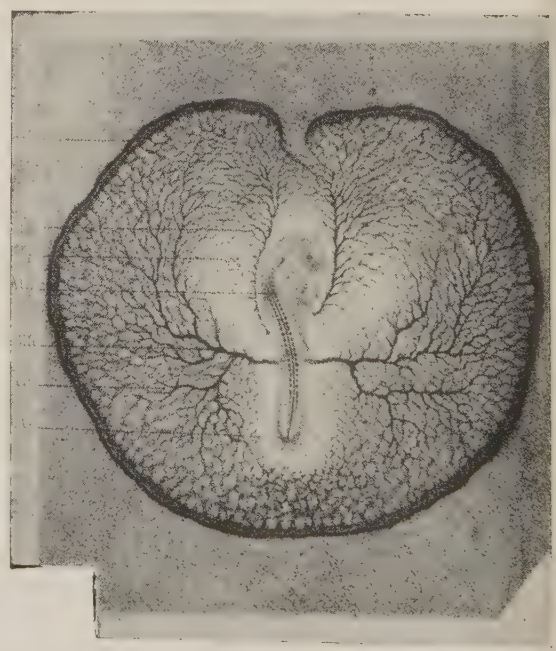


FIG. 9

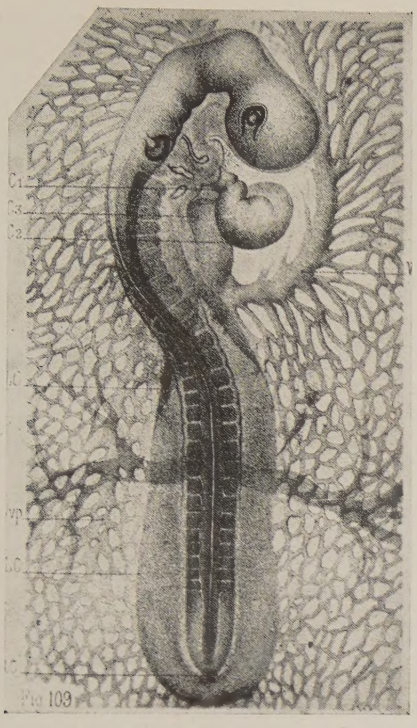


FIG. 10

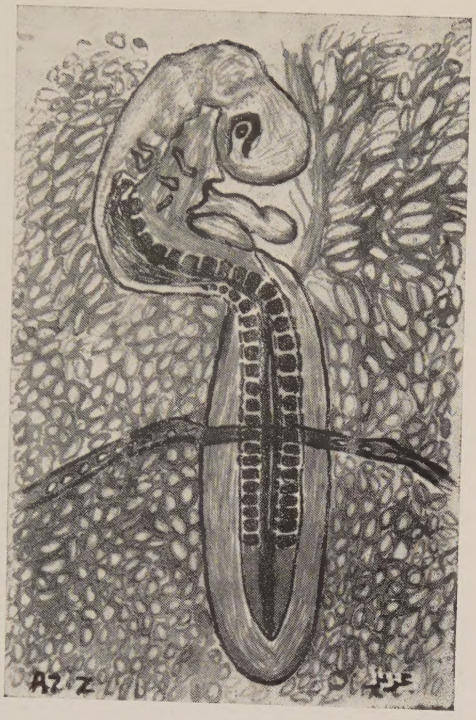


FIG. 11

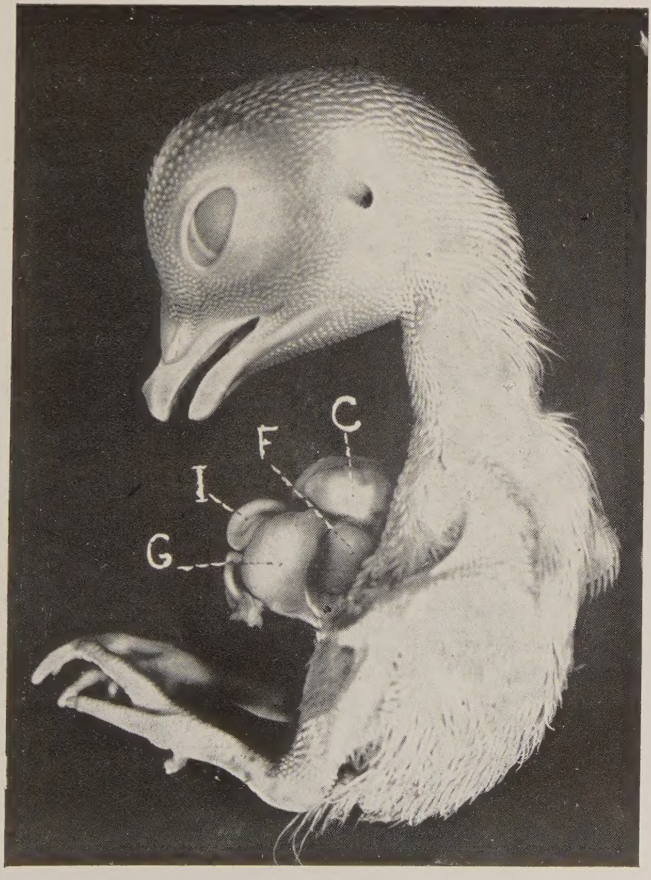


FIG. 12

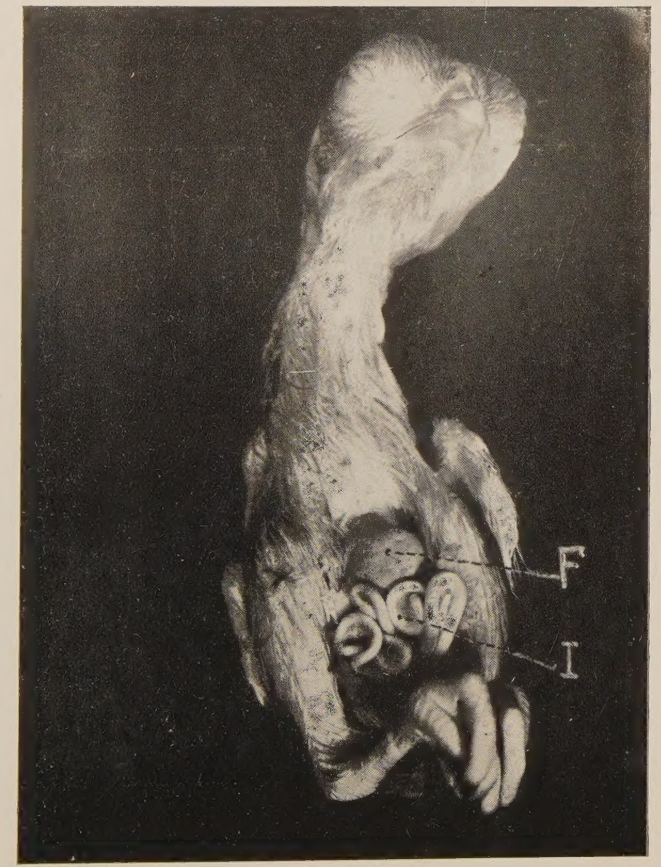


Fig. 13

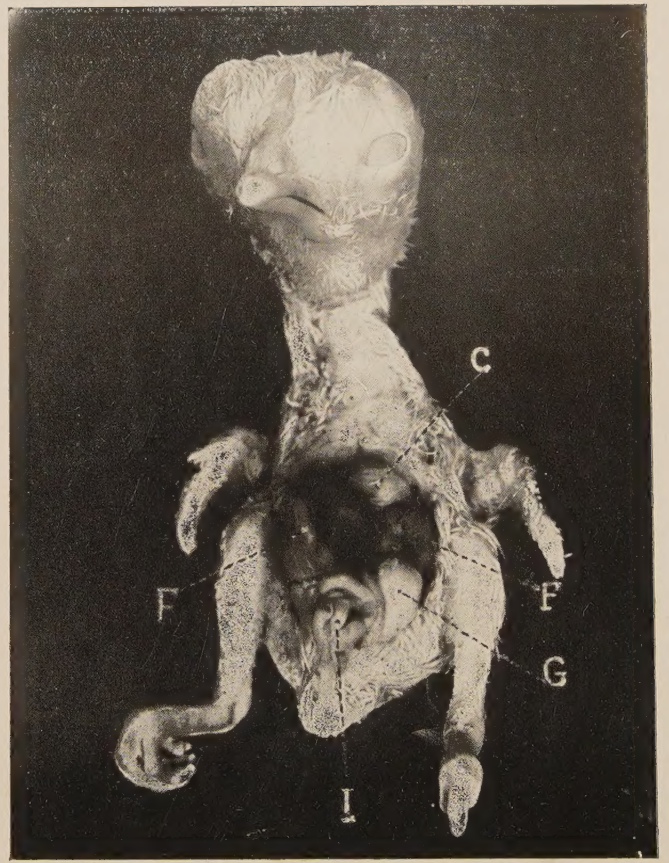


Fig. 14